


1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
CIRCUMSPICE





Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig



ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

ALMKVIST-STOCKHOLM, AMICIS-NEAPEL, BETTMANN-HEIDELBERG, BLASCHKO-BERLIN, BOAS-KOPENHAGEN, BRÜCK-ALTONA, BRUHNS-BERLIN, BUSCHKE-BERLIN, CEDERCREUTZ-HELSINGFORS, CRONQUIST-MALMÖ, DELBANCO-HAMBURG, DOHI-TOKIO, EHLERS-KOPENHAGEN, FABRY-DORTMUND, FREUND-WIEN, FRIEBOES-ROSTOCK, GALEWSKY-DRESDEN, GROSZ-WIEN, GROUVEN-HALLE, HAMMER-STUTTGART, HARTTUNG-BUNZLAU, HAUCK-ERLANGEN, HELLER-BERLIN, HEUCK-MÜNCHEN, HOCHSINGER-WIEN, JANOVSKY-PRAG, JESIONEK-GIESSEN, JOSEPH-BERLIN, JULIUSBERG-BRAUNSCHWEIG, KLOTZ-NEW YORK, KRZYSZTALOWICZ-KRAKAU, KUZNITZKY-BRESLAU, KYRLE-WIEN, LEDERMANN-BERLIN, LEWANDOWSKY-BASEL, LINSER-TÜBINGEN, LIPSCHÜTZ-WIEN, LUITHLEN-WIEN, LUKASIEWICZ-LEMBERG, MAJOCCHI-BOLOGNA, MATZENAUER-GRAZ, MAZZA-PISA, MEIROWSKY-KÖLN, MERK-INNSBRUCK, NOBL-WIEN, OPPENHEIM-WIEN, PHILIPPSON-PALERMO, PINKUS-BERLIN, REENSTIERNA-STOCKHOLM, REYN-KOPENHAGEN, RIECKE-GÖTTINGEN, ROSENTHAL-BERLIN, ROST-FREIBURG, RUSCH-WIEN, SCHÄFFER-BRESLAU, SCHERBER-WIEN, SCHÖNFELD-GREIFSWALD, SCHUMACHER II-AACHEN, SCHÜTZ-FRANKFURT A. M., SEIFERT-WÜRZBURG, SPIETHOFF-JENA, STERN-DÜSSELDORF, TÖRÖK-BUDAPEST, TOUTON-WIESBADEN, ULLMANN-WIEN, VÖRNER-LEIPZIG, VOLK-WIEN, VOLLMER-KREUZNACH, WAELSCH-PRAG, WECHSELMANN-BERLIN, WINKLER-LUZERN, WINTERNITZ-PRAG, v. ZEISSL-WIEN, ZINSSER-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT BERLIN, ARNING HAMBURG, BLOCH ZÜRICH, CZERNY BERLIN, EHRMANN WIEN, FINGER WIEN, HERXHEIMER FRANKFURT A. M., HOFFMANN BONN, KLINGMÜLLER KIEL, KREIBICH PRAG, v. NOORDEN FRANKFURT A. M., RIEHL WIEN, RILLE LEIPZIG, SCHOLTZ KÖNIGSBERG, VEIEL CANNSTATT, ZIELER WÜRZBURG, v. ZUMBUSCH MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND W. PICK-TEPLITZ-SCHÖNAU

ORIGINALIEN

136. BAND

MIT 100 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1921

Das **„Archiv für Dermatologie und Syphilis"**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 6 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 60 Sonderabdrucke seiner Arbeit unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

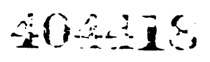
Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24
Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch - Berlin
Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C
Postscheck-Konto für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, für alle übrigen Zahlungen Berlin Nr. 11100 Julius Springer.

136. Band **Inhaltsverzeichnis** 1. Heft

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses auf S. IV



Inhaltsverzeichnis.





3. Heft. (Ausgegeben am 2. Dezember 1921)



Beiträge zur Klinik und Histologie des Granuloma annulare.

Von

Dr. O. Grütz und Dr. E. Hornemann.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Kiel [Direktor: Prof. Dr. Klingmüller].)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. März 1921).

Der erste Fall von Granuloma annulare ist von Colcot Fox im Jahre 1895 in „Brit. journal of dermatol." unter dem Namen „Ringed eruption" beschrieben worden. Nach 7 Jahren veröffentlichte Radcliffe-Crocker im selben Journal 4 Fälle und prägte als Erster den Namen „Granuloma annulare". Erst allmählich hat dieser Name die übrigen verdrängt und ist jetzt der übliche geworden, nachdem in der Literatur eine Menge verschiedener Namen für offenbar dieselbe Affektion ziemliche Unklarheit verursacht hatten. Diese Namen sind: Ringed eruption, Erythema elevatum et diutinum, Eruption circinée chronique de la main, Lichen annularis, Tumores benigni sarcoides cutis, Erythemato-scléroses circinées du dos des mains, Neoplasie nodulaire et circinée des extremités, Sclérose circinée des doigts, Akanthoma annulare, Stéréo-phlogose nodulaire et circinée, Celluloma annulare.

Aus Deutschland sind bis jetzt nur 7 Fälle von Granuloma annulare bekannt geworden, und zwar veröffentlichten Galewsky, Halb, Arndt, Zweig je 1 Fall, und Blaschko stellte 2 Fälle in der Berl. Derm. Ges. und Arning 1 Fall in der Hambg. Derm. Ges. vor. In Deutschland publizierte Arndt 1911 die erste größere und kritische Arbeit. Nach ihm veröffentlichte 1914 Klaussner aus der Prager Klinik und 1916 Liebreich aus der Berner Klinik je eine Arbeit. Man ersieht aus dem Angeführten, wie spärlich die Berichte aus Deutschland sind. Aus allen anderen Ländern ist über die Krankheit mehr veröffentlicht worden; besonders hervorzuheben ist die Monographie von Graham Little, die 1908 in „Brit. journal of. dermatol." erschien, welche die ersten 49 Fälle der Weltliteratur enthielt. Erwähnt sei noch, daß in keinem der jetzt gangbaren deutschen Lehrbücher über Hautkrankheiten das annuläre Granulom behandelt wird; nur das Lehrbuch von Pinkus macht hier eine Ausnahme.

Das klinische Bild des typischen Granuloma annulare steht jetzt fest. Es handelt sich klinisch um das Auftreten von nicht schmerzhaften, nicht juckenden, weißlichen, keloidartigen cutanen Knötchen, die fast nur Handrücken und Finger befallen. Diese Knötchen bilden späterhin eine periphere erhabene Randzone mit einem eingesunkenen Zentrum. Die Krankheit besteht Monate bis Jahre. Oft verschwinden die alten, und neue Efflorescenzen treten auf. Befallen werden können beide Geschlechter, in jedem Lebensalter. Die erkrankten Menschen sind sonst gesund.



Histologisch sind die Befunde der verschiedenen Autoren nicht ganz übereinstimmend, größtenteils handelt es sich um eine circumscripte Anhäufung von epitheloiden Zellen in den tiefen Schichten der Haut und Auftreten vom Lymphocyten in deren Peripherie. In der Mitte dieser Infiltrate ist Degeneration oder Nekrose des kollagenen Bindegewebes vorhanden. Die Gefäße sind vermehrt, um sie herum sind lymphocytäre Infiltrate zu bemerken. Die Epidermis ist im wesentlichen unverändert.

Über die Ätiologie des annulären Granuloms existieren bis jetzt nur Vermutungen. Einige davon, wie die Zugehörigkeit zu den Tuberkuliden (Little) oder zu den Boeckschen Sarkoiden (Rasch und Gregersen, Galewsky) sind bald verlassen worden. Auch Zieler in Jesioneks „Ergebnisse der Haut- und Geschlechtskrankheiten" und Lewandowsky in der „Tuberkulose der Haut" lehnen eine Zugehörigkeit zu den Tuberkuliden ab. Dalla Faverna sondert einen Teil der Fälle als zu dem „Erythema elevatum et diutinum" gehörig ab, dem er eine klinische Sonderstellung einräumt. Klausner erwähnt das Zusammentreffen von Diabetes mit dem annulären Granulom in 2 Fällen. Liebreich hält eine Verwandtschaft mit dem Lichen ruber planus nicht für ausgeschlossen. Am verbreitetsten ist die Ansicht Arndts, daß das Granuloma annulare zu den spezifischen chronischen Infektionskrankheiten der Haut, deren Erreger z. Z. noch unbekannt ist, gehört.

Auch in der Therapie dieser Krankheit herrscht noch keine Einheit. Innerlich Arsen, dann Pflasterapplikationen, Röntgen, Mesothorium werden verschiedentlich empfohlen. Spontane Ausheilung kommt oft vor.

Da in der Kieler Klinik seit 1908 bis 1920 7 Fälle von Granuloma annulare zur Beobachtung gekommen, fast alle histologisch untersucht worden sind und von allen gute Lichtbilder existieren, auf deren Wiedergabe hier aber leider verzichtet werden muß, läßt sich an Hand dieser Fälle ein guter Überblick über diese seltene Affektion geben.

Fall 1. Charlotte M.

Befallen sind rechter Handrücken und das Dorsum aller Finger, mit alleiniger Ausnahme des 4. Fingers. Vorhanden ist reichliche Knotenbildung. Auf dem Daumen, Zeigefinger und Mittelfinger hat sich ein typischer Ring mit eingesunkenem Zentrum ausgebildet; auf dem Handrücken ist ein solcher Ring anscheinend im Entstehen begriffen.

Histologisch wurde nicht untersucht.

Fall 2. Hedwig B. 15 Jahre alt, Haustochter.

Auf dem rechten Handrücken ist ein Herd z. T. aus einzelstehenden, z. T. aus zusammengeflossenen Knoten gebildet. Auf der Streckseite des linken Zeigefingers ist ein typisch ausgebildeter Herd.

Histologische Untersuchung fehlt.

Fall 3. Frau Dora P. 27 Jahre alt, Hausfrau.

Familienanamnese ohne Besonderheiten.

Vor ungefähr $^1/_2$ Jahr erkrankte Pat. mit kleinen Knötchen an dem Mittelfinger der linken Hand. Seit dieser Zeit erkrankten die Finger bis zur jetzigen Ausdehnung. Frei sind der linke Daumen, der rechte III. und IV. Finger, desgleichen völlig frei sind die Handinnenflächen.

Status: Am stärksten erkrankt ist das Dorsum der Interphalangealgelenke des II., III. und V. Fingers der linken Hand. In annulärer, stellenweise serpiginöser Gruppierung ist die Haut mit etwas erhabenen, sehr derben, weißlich schimmernden Knoten bedeckt; die Knoten sind stellenweise erbsengroß. Der



Rand der runden Knoten ist sehr derb und weiß, während das Zentrum etwas eingefallen ist. Über dem 1. Interphalangealgelenk ist ein isolierter, über erbsengroßer, derber, rötlich schimmernder Knoten. An der Daumenseite des rechten Zeigefingers sind die Knoten etwas weniger erhaben und haben eine ovale Form. Auf dem kleinen Finger sind zwei eng aneinanderliegende Knoten. Die Knoten an dem rechten kleinen Finger werden excidiert.

Am 11. X. 1910; 4. XI. 1910; 8. XII. 1910 mit Röntgenstrahlen behandelt und Heilung der Krankheit mit der dritten Bestrahlung erzielt.

22. XI. 1920. Pat. stellt sich wieder vor und macht folgende Angaben: Ihre Hautkrankheit sei mit der dritten Röntgenbestrahlung geheilt und nie wieder gekommen. Es wird in Erfahrung gebracht, daß Pat. 1916/1917 wegen einer eitrigen Osteomyelitis am Unterschenkel operiert worden ist; gleichzeitig machte Pat. einen Parathyphus durch. Während dieser Krankheitszeit zeigte Pat. deutliche Erscheinungen der Hysterie. Der jetzt vorgenommene Status ergibt normalen Befund, nur sind noch Reste der abgeheilten Efflorescenzen an der veränderten Hautfelderung zu erkennen.

Im Urin kein Eiweiß, auch kein Zucker.

Im histologischen Bild fallen bei der Übersicht mit schwacher Vergrößerung zunächst ein großes Infiltrat in der Cutis, perivasculäre Infiltration der Cutisgefäße und auch einige Veränderungen der Epidermis auf. Das Infiltrat besteht aus einem länglich runden septierten Herd, der von der subpapillären Schicht bis fast zur Subcutis in die Tiefe hinabreicht und aus einer sehr zellreichen peripheren ringförmigen Randzone und einem ausgedehnten sehr zellarmen, offenbar nekrotischen zentralen Anteil besteht. Die darüberliegende Epidermis zeigt ein im Vergleich zu der Nachbarschaft erheblich verbreitertes Stratum corneum mit starker Parakeratose. Das Stratum granulosum fehlt an diesen Stellen vollständig. Die Parakeratose besteht nur in dem kleinen Abschnitt, der direkt über dem Infiltrationsherd der Cutis liegt; dementsprechend fehlt das Stratum granulosum nur auf einer kurzen Strecke, tritt in der Nachbarschaft dann sogar in verbreiterter und eleidinreicher Schicht auf, die erst in größerer Entfernung vom Krankheitsherd wieder normale Verhältnisse annimmt. Das Stratum spinosum ist verbreitert und dort, wo die Parakeratose besteht, von spärlichen Wanderzellen durchsetzt. In den basalen, aber auch in den mittleren Zellreihen des Epithels sieht man ungewöhnlich zahlreiche Mitosen. Im übrigen ist eine deutliche Akanthose vorhanden und ein Ödem der papillaren und subpapillaren Schicht. Die Papillargefäße zeigen in der Umgebung eine mehr oder weniger ausgesprochene kleinzellige Infiltration, in der subpapillaren Schicht, in der eine Vermehrung der fixen Bindegewebszellen zu konstatieren ist, wird das Infiltrat erheblich stärker und verdichtet sich in der Richtung nach dem Nekrosenherd immer mehr, um scharf an demselben haltzumachen, bzw. ihn ringförmig von allen Seiten zu umschließen. Das zellige Infiltrat besteht peripher in der Hauptsache aus Lymphocyten, Leukocyten sind ziemlich spärlich vertreten. Nach der nekrotischen Partie ist es immer dichter mit einem Zelltyp untermischt, der nach seiner spindeligen bzw. polygonalen Form, dem großen blasigen Kern und nach seiner blassen Färbung als epitheloider Typ anzusprechen ist. An der Grenze nach dem zentralen nekrotischen Anteil ist die Epitheloidzellenanhäufung am dichtesten. Ganz unvermittelt und scharf abgesetzt beginnt dann der große zentrale nekrotische Herd, in dem die Struktur des Bindegewebes nur schlecht oder überhaupt nicht mehr kenntlich ist und nur spärliche kaum noch färbbare Zellkerne und versprengte amorphe Chromatinpartikel liegen, die als Zelltrümmer anzusehen sind. Von der epitheloiden Randzone ausgehend beobachtet man an einigen Stellen Gruppen von dicht gedrängt nebeneinanderliegenden spindelförmigen Zellen, die zungenförmig in das



nekrotische Gewebe hineinstreben; die Kerne dieser Zellen sind besonders gut und intensiv gefärbt. Das Bild erweckt den Eindruck einer regenerativen fibroblastischen Tätigkeit, worauf auch gelegentlich sichtbare feine zarte, aber zum Unterschied von der nekrotischen Umgebung gut färbbare, offenbar neu gebildete Bindegewebsfibrillen hindeuten. — Die Gefäße in der peripheren Zone des Erkrankungsherdes sind etwas erweitert und zeigen alle eine ausgesprochene kleinzellige Infiltration, die das Gefäß mantelartig einhüllt. Das Endothel der Intima mancher kleinen Venen ist deutlich hyperplastisch, typische endarteritische Bilder sieht man jedoch nicht. — Die elastischen Fasern sind ebenso wie das kollagene Gewebe überall außer im nekrotischen Herd wohl erhalten, wenn auch durch die Infiltrate vielfach verdrängt. Im Nekrosenherd sieht man nur einzelne versprengte Trümmer von elastischen Fasern. — Plasmazellen finden sich in spärlicher Zahl in dem Infiltrationswall. Mastzellen noch spärlicher, Riesenzellen überhaupt nicht. Die Schweißdrüsen erscheinen unverändert.

Fall 4. Grete Sp. 17 Jahre alt. Im Haushalte tätig. Familienanamnese o. B. Die Affektion besteht seit einem halben Jahr; Ursache unbekannt.

Status: Pat. leidet an einer starken venösen Stauung an den Händen infolge Frostes.

Befallen sind die Knöchel des IV. und V. Fingers der linken Hand, des IV. Fingers der rechten Hand. Die Efflorescenzen sind ungefähr einpfennigstückgroß. Typische serpiginöse Anordnung über den beiden IV. Fingern. Der periphere Rand ist erhaben und hart; zentral sind die Efflorescenzen eingesunken, der Rand ist weißlich verfärbt, das Zentrum ist bläulich schimmernd. Die Knöchel des V. Fingers der linken Hand sind mit 5 einzelnen, derben, auf der Höhe ziemlich flachen Knötchen bedeckt, sie werden excidiert. Patientin ist sonst gesund.

3. XII. 1913 bis 28. 10. 1915 Behandlung der Pat. mit Röntgen, Weiß- und Blaulicht der Kromayerschen Quarzlampe und Kohlensäureschnee. Auf Röntgen heilten fast alle Stellen ab; Weiß- und Blaulicht versagten oft. Die 1910 excidierte Stelle rezidivierte 1914, es traten im selben und nächstfolgenden Jahre neue Efflorescenzen auf dem rechten und linken Handrücken auf; eine Efflorescenz auf der linken Hand erreichte die Größe eines Fünfmarkstückes.

23. XI. 1920 stellt Pat. sich wieder vor. (Sie hat vor 4 Jahren geheiratet, hat keine Kinder und keine Aborte gehabt.) Nach der Entlassung aus der Lichtbehandlung (1915) gingen alle Efflorescenzen zurück und sind keine neuen wiedergekommen. Jetzt ist von der früheren Krankheit nichts mehr zu sehen; auch sonst ist Pat. gesund.

Histologischer Befund: Die Übersicht mit schwacher Vergrößerung zeigt in dem Bindegewebe der Cutis drei voneinander durch breite Zonen anscheinend normalen Bindegewebes getrennte, große nekrotische Herde, von denen jeder von einem Wall dichten zelligen Infiltrates rings umgeben ist. Ein solcher besonders typischer Granuloma-annulare-Herd ist in Abb. 1 wiedergegeben. Im einzelnen sind sie von derselben Beschaffenheit wie im Fall 3, so daß sich eine ausführlichere Beschreibung wohl erübrigt und nur kurz zu erwähnen wäre, was der vorliegende Fall außerdem noch bietet. — Die Epidermis zeigt neben ausgesprochener Akanthose eine deutliche Verlängerung der Retezapfen, aber keine Parakeratose. In der etwas ödematösen subpapillaren Schicht sind die fixen Bindegewebszellen erheblich vermehrt. Der Infiltrationswall um die nekrotischen Bindegewebspartien herum zeigt den bereits bekannten Aufbau von lymphocytären und epitheloiden Zellelementen. Die ausgedehnten Nekroseherde lassen keine Strukturverhältnisse mehr erkennen, sondern weisen nur reichliche Kerntrümmer auf und sind zum Teil verhältnismäßig zahlreich mit polynucleären Leukocyten durchsetzt. Stellenweise finden sich am Rande der nekrotischen Partien Anhäufungen von Fibro-

blasten. Außerhalb der untergegangenen Bindegewebspartien ist das kollagene Gewebe überall wohl erhalten und normal gefärbt, ebenso die elastischen Fasern. Die perivasculäre Infiltration ist in besonders ausgesprochenem Maße an allen Gefäßen vorhanden, und zwar auch noch bei den Gefäßen, die schon recht weit von den Haupterkrankungsherden entfernt in anscheinend sonst gesundem Gewebe liegen. Die Gefäße sind in den großen Infiltraten selbst vielfach komprimiert, in der Peripherie derselben aber vielfach erweitert. Veränderungen an der Gefäßwand sieht man nur an einer Stelle, die allerdings ein recht bemerkenswertes Bild gibt. Es schließt sich nämlich an ein durch Endothelwucherung verschlossenes Gefäß ein Nekrosenherd an, bzw. das Gefäß mündet anscheinend in diesen hinein, so daß man den Eindruck erhält, als wenn die Nekrose, die in ihrer Ausdehnung etwa dem Versorgungsbereich des betreffenden verschlossenen Gefäßes entsprechen

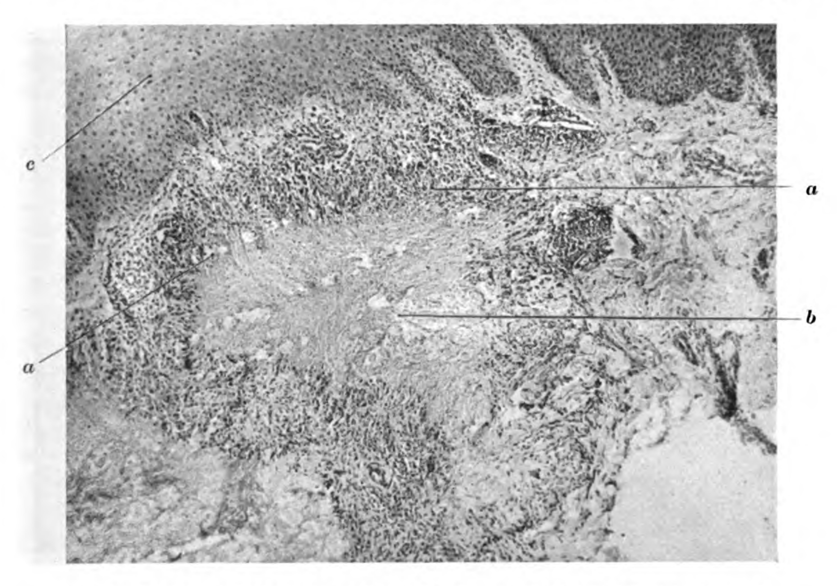


Abb. 1. Typischer Granuloma-annulare-Herd. *a* = Peripherer Infiltrationswall, *b* = zentraler Nekroseherd, *c* = Epidermis.

könnte, die Folge des Gefäßverschlusses wäre. — Stellenweise sind auch die Schweißdrüsen von kleinzelligem Infiltrat umgeben, die Drüsen selbst scheinen unverändert. Plasmazellen sind in den Infiltraten in mäßiger Zahl vorhanden, Mastzellen nicht, dagegen wurden in einem Epitheloidzellhaufen Riesenzellen festgestellt.

Fall 5. Paul Th. 23 Jahre alt, Dreher.

25. 9. 1916. Moulage der Kieler Hautklinik.

Auf dem rechten Handrücken zwischen Daumen und Mittelfinger ein serpiginöser fast ringförmig angeordneter Wall von ca. $^1/_2$ cm Höhe und 3 mm Breite von weißlicher Farbe. Das Zentrum ist deutlich eingesunken, von bläulich-roter Farbe. In der Peripherie heben sich deutlich einige einzelne Knötchen ab. Excision vom Handrücken. WaR. —

Dieser Fall weicht im histologischen Bilde etwas von den früheren ab. Da die Abweichungen sich vielleicht als fortgeschritteneres Entwicklungs- bzw. Heilungsstadium des Prozesses erklären lassen und uns manches über die Verlaufsweise der Erkrankung auszusagen vermögen, so ist ihre genaue Beschreibung gerechtfertigt. Die Übersicht mit schwacher Vergrößerung ergibt zunächst wiederum

eine höchst auffallende, räumlich über einen sehr großen Bezirk ausgedehnte perivasculäre kleinzellige Infiltration hauptsächlich der mittleren Cutis, aber auch der höheren und tieferen Schichten. Die Epidermis zeigt geringe Akanthose ohne sonstige Veränderungen. In der Cutis besteht ein ausgedehnter Infiltrationsherd, der schon mit bloßem Auge in den Schnitten erkenntlich ist. Derselbe weist aber nur in einem Abschnitt so komplette Gewebsnekrose auf, wie wir sie von den vorigen Fällen her kennen. In diesem nekrotischen Teil besteht noch eine ziemliche scharfe Abgrenzung von peripherem Zellinfiltrat und Nekrose, während der andere größere Teil des Erkrankungsherdes nur in kleinen Bezirken untergegangenes struktur- und kernloses kollagenes Gewebe, dafür aber um so reichlicher und in ziemlich diffuser Ausbreitung zahlreiche junge Bindegewebszellen mit intensiver Kernfärbung und wohlgefärbte, gut strukturierte Bindegewebsfaserzüge enthält. Das

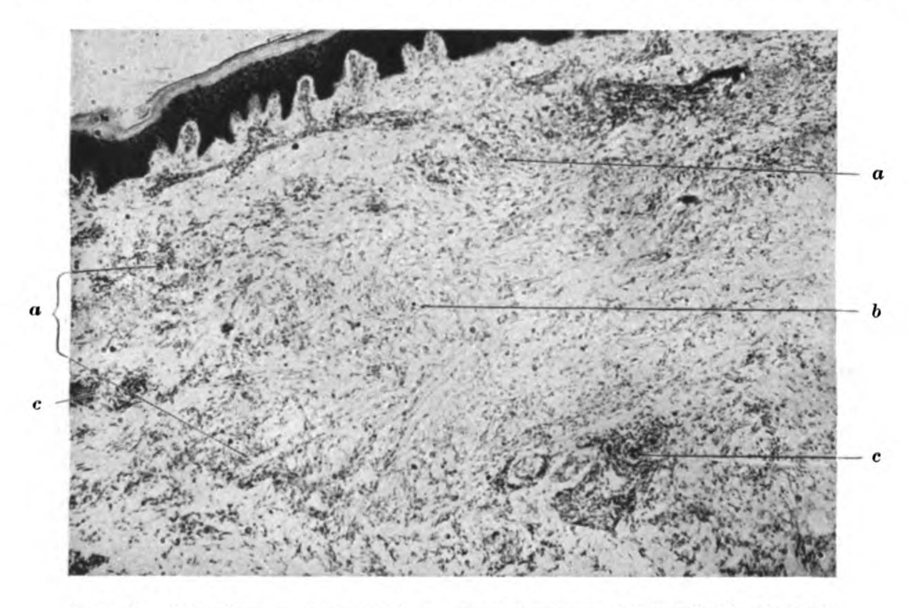


Abb. 2. Granuloma-annulare-Herd in bindegewebiger Umwandlung begriffen. a = Reste des peripheren Infiltrationswalles, b = kernreiches junges Bindegewebe an Stelle der zentralen Nekrose, c = perivasculäre Infiltration.

Bild, das wir in der Abbildung 2 wiedergeben, erweckt die Vorstellung, als wenn hier an Stelle der nekrotischen Partien größtenteils eine fibroblastische Regeneration Platz gegriffen habe. Auch die kompakte Geschlossenheit des Infiltrationswalles, wie sie in den vorigen Fällen so charakteristisch in Erscheinung tritt, ist hier nicht vorhanden, das zellige Infiltrat am Rande ist weniger dicht, aufgelockert, als wenn es sich aufzulösen im Begriff wäre. An Stelle der früheren Nekrose, die nur an einzelnen Stellen noch andeutungsweise kenntlich ist, ist ein kernreiches neugebildetes Bindegewebe getreten. — Noch ein zweiter, kleinerer Erkrankungsherd[1]) ist in einiger Entfernung von dem eben beschriebenen sichtbar, an dem diese Umwandlungstendenz ebenfalls sehr deutlich sich beobachten läßt. Von dem peripheren Zellinfiltrat her durchsetzen Fibroblasten die nekrotische Partie, so daß nur noch in der Mitte ein ganz enger Bezirk von reiner Nekrose vorhanden ist, während im übrigen bereits Bindegewebsneubildungen vorherrschen. Die Veränderungen an den Gefäßen sind hier

[1]) Der in Abbildung 2 nicht mit enthalten ist.

etwas ausgeprägter als in den früheren Fällen; es finden sich zum Teil ziemlich starke Endothelwucherungen und typische Bilder von Endarteriitis an kleineren und größeren Gefäßen, und zwar manchmal noch in ziemlich weiter Entfernung von den eigentlichen Infiltraten. Die Venen sind vielfach erweitert. Auffallend ist ein reichlicher Gehalt an Mastzellen in den Infiltraten, spärlicher sind sie im übrigen intakten Bindegewebe vorhanden. Plasmazellen sind geringer vertreten, Riesenzellen fehlen. — Die elastischen Fasern in dem nekrotischen Teil sind zerstört, im übrigen wohl erhalten.

Fall 6. Martha M. 11 Jahre alt, Maschinistenkind. Auf dem rechten Handrücken zwischen Daumen und Zeigefinger auf der radialen Seite des letzteren ein ovaler, etwas unregelmäßiger Herd von ca. 2 mal 1 cm Größe mit erhabener fast geschlossener Randzone und eingesunkenem Zentrum. 12. X. 1916 Excision.

18. XI. 1920. Pat. stellt sich wieder vor. Sie glaubt, daß die Affektion einige Jahre bestanden habe. Nach der Excision sei die Hauterkrankung nicht wieder gekommen. Jetzt ist die Hand frei von dieser Affektion, doch man sieht auf dem rechten Handrücken und Unterarm einige typische Planae verucae. In der Hautfalte über dem 2. Interdigitalgelenk ist eine ca. erbsengroße bewegliche Induration zu fühlen. Sonst ist Pat. gesund, auch Eltern und Geschwister sind gesund. Im Urin kein Zucker, kein Eiweiß.

2. XII. 1920. Pat. stellt sich wieder vor. Status idem. Eine Probeexcision der planen Warzen lehnt Pat. ab.

Die mikroskopische Untersuchung des excidierten Stückes ergab das von den vorher beschriebenen Fällen bereits bekannte Bild einer ausgedehnten perivasculären Infiltration der Cutis und herdförmige von zelligem Infiltrat umgebene Nekrosen. Wir sehen in diesem Falle einen aus drei dicht nebeneinanderliegenden Herden offenbar konfluierten großen Nekroseherd, der allseitig von dem typischen Wall von lymphatischen bzw. epitheloiden Zellen umgeben ist. Die Epidermis darüber ist akanthotisch; die Papillen sind etwas verbreitert, die Papillargefäße von ziemlich starker kleinzelliger Infiltration umgeben. Parakeratose besteht nicht. Der Erkrankungsherd in der Cutis erstreckt sich bis in die Tiefe der Schweißdrüsenknäuel, die ebenfalls von kleinzelligem Infiltrat umgeben sind. Veränderungen an den Gefäßen finden sich außer in Gefäßerweiterungen auch in der Form von Gefäßverschlüssen infolge von Endothelwucherungen an den kleineren Arterien und Venen. Plasma- und Mastzellen kommen sehr spärlich vor, Riesenzellen nicht. Die elastischen Fasern sind in den nekrotischen Partien größtenteils zerstört, im übrigen Gewebe wohl erhalten und normal färbbar.

Fall 7. Walter Sch. 3 Jahre alt, Arbeiterkind. Persönliche und Familienanamnese bietet nichts Besonderes.

30. VIII. 1920. Die augenblickliche Affektion am Zeigefinger besteht seit ca. $^1/_2$ Jahr, sie ist langsam gewachsen, sie hat die Beweglichkeit des Fingers nicht beeinträchtigt. Die Affektion am Fuß besteht kürzere Zeit.

Status: Kräftig gebauter, mit reichlichem Fettpolster versehener Knabe. An den Lungen ist klinisch und mit Hilfe der Röntgendurchleuchtung nichts auf Tuberkulose Verdächtiges festzustellen. Die Halsdrüsen sind beiderseits etwas vergrößert, von weichlicher Konsistenz. Es besteht eine leichte Angina lacunaris. Sonst ist der Status normal. Blutbild: Erythrocyten 4 480 000, Leukocyten 7 100 Polynucleäre 59%, kl. Lymphocyten 30%, gr. Lymphocyten 7%, Eosinophile 3%, Übergangsformen 1%, WaR. — Sachs-Georgi —.

Hautbefund, Die Hände zeigen infolge Erfrierens venöse Stauung recht starken Grades Auf der Beugeseite des linken Zeigefingers im Bereiche des II. und III. Gliedes eine kreisförmige Efflorescenz von Pfennigstückgröße. Die Efflorescenz besteht aus einem peripheren $^1/_2$ cm breitem Wall, der in Form eines



geschlossenen Kreises sich ringförmig um ein eingesunkenes Zentrum hinzieht. Die wallartige Erhabenheit fällt nach außen hin zur gesunden Haut mit steilen Rändern ab, zur zentralen Partie ist der Übergang weniger steil, aber noch immer deutlich ausgesprochen. Die Oberhautfelderung ist im Bereiche der ganzen Efflorescenz verstrichen; die Haut der zentralen Partie ist leicht atrophisch. Die Farbe des Zentrums ist rosa, die des Walles weißlich elfenbeinartig. Die Efflorescenz erhebt sich über das Niveau der Haut um ca. 1/2 cm; auch das eingesunkene Zentrum liegt anscheinend höher als die umgebende normale Haut. Die Affektion erstreckt sich tumorartig durch die ganze Haut bis zum Unterhautzellgewebe, über welchem sie gut verschieblich ist. Die Konsistenz dieses Tumors ist derb, fast wie bei einem Keloid. Jucken, Schmerzen, Druckempfindlichkeit besteht nicht. Das Gelenk ist vollständig frei.

Auf der Streckseite der II. Zehe des rechten Fußes ist eine ähnliche Efflorescenz von kaum Bohnengröße vorhanden. Eine zentrale Einsenkung ist bei diesem Herd kaum angedeutet. Excision des ganzen Herdes am Fuße.

29. X. 1920. Therapeutisch erhielt Pat. bis zum heutigen Tage sechs intramuskuläre Terpentineinspritzungen, durchschnittlich einmal in der Woche. Der Herd am Zeigefinger ist weicher geworden. Der wallartige Rand springt nicht mehr so vor, seine Farbe ist noch heller geworden. An Größe hat der Herd zugenommen und erreicht beiderseits über die Seitenflächen des Fingers hinweg die Streckseite.

Die Excision am Fuß ist per primam verheilt; ein Rezidiv ist nicht nachzuweisen.

Excision aus dem Herd des Fingers. Nach den Excisionen heilen die übrigen noch vorhandenen Efflorescenzen merkwürdigerweise rasch ab.

Das histologische Bild gestaltet sich hier, obwohl es im Prinzip mit den vorher beschriebenen Fällen übereinstimmt, im einzelnen doch anders, und zwar sind die Abweichungen für das Verständnis des Krankheitsprozesses so wichtig, daß eine eingehende Beschreibung nicht unterbleiben kann. Das zuerst excidierte Stück vom Fuß ergibt allerdings nichts Besonderes als wieder das bekannte ausgebreitete kleinzellige Infiltrat um die Gefäße herum und einen Nekroseherd in der Cutis, der von einer aus lymphocytären und epitheloiden Zellen gebildeten Randzone umgeben ist. Die Epidermis ist nur wenig verändert im Sinne einer Akanthose. Im übrigen bieten diese Schnitte in bezug auf die verschiedenen Zelltypen und Gefäßveränderungen dasselbe Bild wie in den anderen Fällen, so daß einer weiteren Beschreibung nicht bedarf. Anders steht es mit den Präparaten des vom Finger excidierten Hautstückchens. Hier fällt zunächst eine ganz besonders massige und dichte Infiltration um die Gefäße aller Cutisschichten ins Auge. Das perivasculäre Infiltrat enthält ziemlich viel Plasmazellen und Mastzellen. Das Bindegewebe weist mehrfach nekrotische Partien auf, die sowohl rein herdförmig als auch strangförmig in Zügen angeordnet sind und stellenweise eine auffallende Gebundenheit an den Verlauf der Gefäße erkennen lassen. Wir sehen an manchen Stellen im Gefäßverlauf zunächst eine basophile Degeneration des kollagenen Gewebes in der Gefäßumgebung auftreten, die dort liegenden Kerne sind schlecht färbbar und zeigen Anzeichen beginnender Nekrose. Es sieht so aus, als wenn eine von der Gefäßwand her wirkende Noxe das umgebende Gewebe geschädigt hätte. — Die Form der anderen herdförmigen Nekrosen ist baumkronen- bzw. pilzförmig; auf einem kurzen breiten Stiel, dessen Lage auffallend der Richtung des zuführenden Gefäßes entspricht, sitzt dann wie eine Baumkrone oder ein Pilz der Hauptteil der Bindegewebsnekrose auf. Der peripherische Wall ist außerordentlich reich an Epitheloiden. Stellenweise ist — besonders gut im van Gieson-Präparat erkennbar — die Anhäufung von Fibroblasten besonders hervortretend



und die Neuproduktion von fibrillärem Bindegewebe an feinen gut färbbaren Bindegewebefasern deutlich nachweisbar. Die Gefäße sind in der weiteren Umgebung der Infiltrate erweitert, in den Infiltraten selbst vielfach thrombosiert. An den kleinen Gefäßen sind spärliche Endothelhyperplasien zu sehen, die vereinzelt auch zu vollständigen Gefäßverschlüssen ausgebildet sind. An manchen Stellen scheinen die Kerne der Gefäßwände selbst in ihrer Färbbarkeit beeinträchtigt. — Die elastischen Fasern verhalten sich wie in den übrigen Fällen. — Die Epidermis zeigt wieder Akanthose, aber sonst keine Besonderheiten.

Um die klinischen Hauptmomente unserer Fälle kurz zusammenzufassen, so ergibt sich, daß das klinische Bild in allen 7 Fällen wohl charakterisiert und durchweg für das Granuloma annulare, wie es von den deutschen Autoren hauptsächlich von Arndt umschrieben wurde, typisch ist. In allen 7 Fällen ist die Lokalisation auf die Hände bzw. Füße beschränkt, immer waren jugendliche Individuen (das jüngste 3, das älteste 27 Jahre alt) befallen, immer gestaltete sich der Prozeß äußerst chronisch. Die Erscheinungsform war stets annähernd die gleiche, es handelte sich um über das Hautniveau ziemlich stark erhabene, weißliche, derbe Knötchen von etwa Linsengröße und darüber, die meist zu größeren runden oder serpiginösen Herden konfluierten, deren Zentrum im Verhältnis zur erhöhten Randzone eingesunken erschien. Für Lues fanden sich, soweit darauf untersucht wurde, keine Anzeichen vor, ebensowenig für Tuberkulose.

Auch histologisch besteht kein Zweifel an der Einheitlichkeit unserer Krankheitsbilder. Soweit sich Unterschiede in den mikroskopischen Befunden ergeben, erklären sie sich wohl aus verschiedenen Stadien des Krankheitsprozesses. Sämtlichen Fällen ist gemeinsam eine höchst auffallende perivasculäre Infiltration aller Cutisschichten, sodann aus lymphocytären und epitheloiden Zellen bestehende sehr große Infiltrate in der Cutis, die in der Form einer peripheren Zone um ausgedehnte zentrale Nekrosen herum angeordnet sind. Mast- und Plasmazellen kommen vor, Riesenzellen nur äußerst selten, wir fanden einmal an einer einzigen Stelle welche. Ferner bestehen fast überall Gefäßveränderungen in der Form von mehr oder weniger hochgradigen Endothelwucherungen an Venen und Arterien. — Die Epidermis ist nur in geringem Grade an dem Prozeß beteiligt, es finden sich immer Akanthosen, einmal auch eine ausgesprochene Parakeratose. — Bakterien sahen wir in den Schnitten nicht; auf Tuberkelbacillen ist allerdings nicht gefärbt worden, weil es uns von vornherein ganz unwahrscheinlich erschien, daß es sich um eine tuberkulöse Ätiologie handeln könnte. Die negativen Ergebnisse anderer Autoren (Arndt u. a.), die daraufhin Untersuchungen anstellten, sprechen ja auch in diesem Sinne. — Im übrigen haben wir natürlich immer Serienschnitte angelegt, um den mikroskopischen Befund vollständig zu erfassen.

Auf Grund unserer histologischen Untersuchungen haben wir uns



folgende Vorstellung, die sich zum Teil mit der Auffassung von Dalla Favera, Capelli u. a. deckt, von dem Wesen der Krankheit gebildet. Das Primäre ist offenbar eine an den Gefäßen der Cutis angreifende Noxe bakterieller oder chemischer, zur Zeit jedenfalls völlig unbekannter Art, die eine proliferative Entzündung des Gefäßendothels und die kleinzelligen Infiltrate, vielleicht auch manchmal direkte toxische Bindegewebsschädigung in der Umgebung der Gefäße verursacht, für welch letztere Annahme sich Anhaltspunkte in unserem Fall 7 finden lassen. Durch endarteriitische Gefäßverschlüsse, die wir nachweisen konnten, kommt es dann wohl zu herdförmigen Ernährungsstörungen im Bindegewebe, welche man direkt als Infarkte auffassen kann, in denen in weiterer Folge eine regressive Metamorphose bis zu völliger Nekrose des Gewebes eintritt. Das stets vorhandene, in ringförmiger Randzone die Nekrosenherde umgebende zellige Infiltrat, das nach dem Zentrum zu vielfach ganz scharf abgesetzt erscheint und dort überwiegend aus epitheloiden Zellen, nach der Peripherie hingegen meist aus Lymphocyten besteht, fassen wir auf als den Ausdruck eines Demarkationsvorganges und eines gleichzeitig vom Rand her sich einleitenden Regenerationsprozesses des untergegangenen Bindegewebes. Dafür sprechen eindeutig die an allen unseren Präparaten beobachteten Neubildungen von frischem fibrillärem Bindegewebe.

Je nachdem, wieweit der Prozeß gediehen ist, kann die histologische Untersuchung in verschiedenen Fällen dann verschiedene Bilder ergeben. Auf diese Weise erklären sich wohl die Unterschiede in den Befunden mancher Autoren. So hat z. B. Vignolo-Lutati in seinem 1912 beschriebenen Falle offenbar einen noch nicht sehr fortgeschrittenen Prozeß vor sich gehabt, denn er spricht nur von chronisch entzündlichen Vorgängen, in denen keine Nekrosen vorhanden waren; vielleicht war es in dem Falle noch nicht zum Verschluß größerer Gefäße und folglich noch zu keiner herdförmigen Nekrosenbildung gekommen.

Andererseits hat Define offenbar einen Fall gesehen, in dem entzündliche Infiltration und Nekrose auf dem Höhepunkt der Ausbildung waren (er spricht von „myxomatöser Degeneration“ und „Koagulationsnekrose“), während er fibroblastische Tätigkeit vermißte.

In dem von Arndt beschriebenen Falle scheint das regenerative Moment mehr im Vordergrunde gestanden und zu der Auffassung dieses Autors von dem Wesen des Prozesses als eines infektiösen Granuloms mit beigetragen zu haben.

In ausgebildeten Fällen von Granuloma annulare ist jedenfalls nach unserer Erfahrung das histologische Bild immer sehr typisch und, wie unsere Beispiele zeigen, so charakteristisch, daß es im Zweifelsfalle zur eindeutigen Entscheidung der klinischen Diagnose wird dienen können.



Auf eine Diskussion der klinischen und histologischen Differentialdiagnose des Granuloma annulare glauben wir im Interesse der Raumersparnis verzichten zu können, da sie sich in ausführlicher Form in den Arbeiten von Arndt, Vignola-Lutati und a. a. Orten findet.

Literatur.

Die bis 1916 erschienene Literatur ist bei Liebreich „Zur Kenntnis des Granuloma annulare und seiner evtl. Beziehung zum Lichen ruber planus", Archiv **123**, 5. 120. 1916 aufgezählt. Arning, Ein Fall von Granuloma annulare, Derm. Ges. Hamburg. Sitzung v. 5. IV. 1919. Dermatol. Wochenschr. **24**, 380. 1919. — Hartzell, Bericht über 5 Fälle. Journ. of the Amer. med. assoc. 1914, Juli 1915, S. 230. Arch **122**, 951. 1915. — Kissmeyer. Ein Fall von Granuloma annulare. Sitz. d. Dän. Derm. Des. v. 4. X. 1916. Dermatol. Zeitschr. 1919., S. 41. — Little, Granuloma annulare. Royal Soc. of Med. Derm. Abt. Sitz. v. 21. X. 1915. Arch. **122**. S. 832. 1915. — Little, Ein Fall von Granuloma annulare. Royal Soc. of med. Derm. Abt. Sitz. v. 16. XII. 1915. Dermatol. Wochenschr. 1916, S. 948. — Sacharow, Ein Fall von Granuloma annulare. Russ. Monatsschr. **4**, Nr. 10. 1914. Derm. Wochenschr. 1918. S. 778.



(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. G. Riehl].)

Über die Wasserbettmykose.

Von

Dr. **Leo Kumer,**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 2. April 1921.)

Kraepelin erwähnt 1901 als erster das Auftreten einer Epidemie von „Herpes tonsurans" im Gefolge der Dauerbadbehandlung, ohne auf die Eigenart dieser Erkrankung näher einzugehen. 6 Jahre später gibt uns Jacobi eine genaue klinische Schilderung dieser von ihm als „besondere Form der Trichophytie" aufgefaßten Dermatose.

Das Leiden beginnt nach Jacobis Beschreibung meist in der Genital- oder Axillargegend mit disseminierten, dunkelroten, wenig infiltrierten Papeln, die sich unter Größenwachstum oft über den ganzen Körper ausbreiten, wodurch Herde mit serpiginöser Begrenzung entstehen. An älteren kann man einen hellrot gefärbten Rand und ein dunkel lividrotes Zentrum unterscheiden, dazwischen befindet sich ein durch Epidermisauflagerungen weißlich getrübter Ring.

Jacobi beobachtete auch das Ergriffenwerden der Haut des Gesichtes, der Handteller und Fußsohlen.

In den Auflagerungen ließen sich massenhaft Mycelfäden nachweisen.

Küster veröffentlichte die bakteriologischen Untersuchungsergebnisse über diese Erkrankung und, da er zu dem Schlusse kommt, daß der Erreger in die Gruppe der Askomyceten einzureihen sei, spricht er nicht mehr von einer Trichophytie, sondern von einem „Ekzem".

Beide Namen sind falsch, denn, da der Erreger nicht in die Trichophytongruppe gehört, kann man die Erkrankung nicht als Trichophytie bezeichnen, andererseits ist es nach unseren heutigen Begriffen ebensowenig möglich, die in Frage stehende Dermatose als Ekzem aufzufassen, da eine ganz bestimmte Pilzart für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich zu machen ist.

Außer den obengenannten Arbeiten ist keine weitere Veröffentlichung über die Erkrankung erfolgt und so ist es vielleicht nicht zu spät, einen unpassenden Namen in der dermatologischen Literatur für die Zukunft zu vermeiden.

Die von uns gebrauchte Bezeichnung „Wasserbettmykose" dürfte wohl am zutreffendsten die wesentlichen Charakteristica der Erkrankung umfassen.

Wenn heute aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien über diese Wasserbettmykose berichtet werden soll, so



geschieht dies einerseits, weil die historische Stätte der Wirksamkeit Hebras — dem wir ja neben so vielem anderen auch die Wasserbettbehandlung verdanken — heute mit einem Stand von 29 Wasserbetten die größte Station dieser Art vorstellt und andererseits, weil die hierorts gemachten Beobachtungen in manchem von jenen Jacobis und Küsters abweichen, so daß auch die klinische Schilderung dieser Erkrankung noch einer Ergänzung bedarf. Ja die Abweichung der in Freiburg und in Wien beobachteten Fälle ist so wesentlich, daß wir zwei verschiedene Formen der ihrer Ätiologie nach gleichen Erkrankung annehmen müssen.

Im folgenden soll die hierorts beobachtete Wasserbettmykose zusammenfassend beschrieben werden.

Klinik: Die Primärefflorescenz ist entweder ein Bläschen oder, viel seltener, eine stecknadelkopfgroße, lebhaft rote, kegelstumpfförmige Papel. Auch die Bläschen sind nicht über hanfkorngroß, liegen in den oberflächlichsten Schichten, prominieren wenig und kommen an Hautstellen mit dünner Hornschicht selten in ungeplatztem Zustande zur Beobachtung. Aber auch dann läßt sich aus dem zentral freien Epidermissaum oder aus der scharf ausgestanzten Vertiefung das ursprünglich vorgelegene Bläschen leicht erschließen. Die Farbe dieser Bläschen ist das Weiß einer macerierten Haut, eine Weiterentwicklung zur Pustel ist wegen Kurzlebigkeit der Efflorescenz nur selten zu beobachten.

Nach Abstoßung der Blasendecke erscheint ein leicht geröteter Untergrund.

Bläschen und Papeln stehen selten allein, meist treten sie in Gruppen zusammen oder sind so dicht gestellt, daß die betreffende Hautpartie diffus erkrankt ist; niemals war jedoch ein Größenwachstum dieser Efflorescenzen zu beobachten.

Die Verschiedenartigkeit der Krankheitsbilder je nach der Lokalisation ist vor allem durch die wechselnde Mächtigkeit der Hornschicht an den erkrankten Stellen bedingt.

In der Kniegegend sind die Bläschen ab und zu wohl etwas größer, dafür desto kurzlebiger. Hier trifft man aber auch Knötchen, die lebhaft rot gefärbt sind, stark prominieren und eine flache Oberfläche haben, der weiße, macerierte, bröckelige Hornmassen aufliegen. Sind diese zur Abstoßung gelangt, so bleibt ein dünner Epidermissaum am Rande zurück. Anfänglich stehen Bläschen und Knötchen vereinzelt, dauert die Erkrankung an, so konfluieren sie vielfach zu Herden, in deren Umgebung immer wieder neue Efflorescenzen auftreten.

Gleiche Erscheinungsformen der Wasserbettmykose lassen sich ab und zu an anderen, im Wasser befindlichen Körperteilen feststellen, so an der Brust, am Rücken, Bauch, den Oberschenkeln und in der Achselhöhle.

In den Interdigitalfalten der Hände kommen als Primärefflorescenzen nur Bläschen vor, die fast immer zu Gruppen zusammentreten; wir haben dann das Bild einer typischen interdigitalen Soormykose vor uns. Die Haut ist an der ergriffenen Stelle leicht gerötet, ihrer oberflächlichsten Epidermisschichten beraubt, ab und zu nässend und begrenzt von einem vielfach polycyclisch angeordneten, unterminierten Epidermissaum.

Auch an den Handtellern tritt die Mykose nur in Bläschenform auf und es gelingt hier leichter, solche noch unversehrt anzutreffen. Ist die Blasendecke abgehoben, so bleibt ein scharf ausgestanzter Substanzverlust der oberflächlichsten Epidermisschichten zurück, der durch die Maceration der überhängenden Blasendecken noch mehr in die Augen springt. Während an den Knien einzelstehende, schuppende Stellen oder aus der Konfluenz nur weniger Efflorescenzen entstandene Herde anzutreffen sind, ergreift die Erkrankung die Handteller oft diffus, in der macerierten Haut finden sich einerseits dicht nebeneinander gestellte Bläschen und Substanzverluste der Epidermis nach solchen, andererseits ist die Hornschicht in größerem Umfange zur Abstoßung gelangt und dann sieht man einen leicht geröteten, glatten Untergrund, der von weißlichen, macerierten Epidermismassen durchzogen und umsäumt ist. Von den Handtellern und Interdigitalfalten greift die Erkrankung auf die Beugeseite der Finger über, hier ist in gesunder Umgebung nur ein oder das andere Bläschen auffindbar, in anderen Fällen beobachtet man eine herpesähnliche Aussaat, hier und da ist die ganze Haut in diffuser Weise ergriffen. Ist die Erkrankung an den Handtellern sehr ausgebreitet, dann ist ab und zu ein Übergreifen von einzelnen Efflorescenzen auf den Handrücken zu beobachten.

Eine weitere Prädilektionsstelle für die Wasserbettmykose bildet die Umgebung der Fingernägel. Am Nagelwall sieht man hier und da dieselben Bläschen wie an den Handtellern. Von hier kriecht die Erkrankung in den Raum zwischen Nagelbett und freiem Nagelrand hinein und kann auch zu einer geringen lokalen Abhebung des Nagels von seiner Unterlage führen. Schwere Nagelveränderungen und Paronychien kamen nicht zur Beobachtung.

Damit ist auch die L o k a l i s a t i o n der Erkrankung, soweit wir sie beobachten konnten, beschrieben. Wenn man auch einzelne Bläschen an allen jenen Stellen der Haut, die mit warmem Wasser in Berührung sind, antreffen kann, wie am Stamm, in den Achselhöhlen, an den Oberschenkeln und in der Kniegegend, so sind gewisse Hautbezirke, wie die Interdigitalräume der Finger und die Vola manus besondere Lieblingsstellen der Pilzansiedlung.

Die Haare waren nie erkrankt und auch die Fußsohlen und die Interdigitalräume der Zehen nur in einem Falle von der Wasserbettmykose



ergriffen. Da an Handtellern und Fußsohlen annähernd gleiche anatomische Verhältnisse herrschen, wäre auch ein öfteres Befallenwerden der letzteren zu erwarten. Daß dies in unseren Fällen nicht zutraf, mag vielleicht darin seine Erklärung finden, daß allen Patienten der Wasserbettstation zur Vermeidung der infolge Maceration der Fußsohlenepidermis auftretenden Schmerzen prophylaktisch die Fußsohlen öfters mit Teer eingepinselt werden.

Die Lokalisation der Wasserbettmykose läßt sich einerseits aus einer besonderen Disposition der Haut an diesen Stellen erklären und dies braucht uns ja, nachdem das Krankheitsbild der interdigitalen Soormykose bekannt geworden ist, nicht zu wundern; andererseits sind die Lokalisationsstellen gerade Hautpartien, die abwechselnd in der Luft und unter Wasser gehalten werden. Diese Abwechslung zwischen warmem Wasser und Luft scheint jene Bedingungen zu schaffen, die dem Erreger die Ansiedlung ermöglichen.

Die Beschwerden, welche die Erkrankung verursacht, sind minimale, auf Befragen geben die Patienten öfters ein leichtes Jucken an, doch meist sind sie sich ihrer abnormen Hautverhältnisse gar nicht bewußt.

Über Ausbreitung und Verlauf der Wasserbettmykose sollen die auszugsweise angeführten Krankengeschichten der an unserer Klinik beobachteten 11 Fälle Aufschluß geben:

1. 40jährige Frau mit Lähmung beider unteren Extremitäten infolge Rückenmarktumors. Guter Ernährungszustand. Liegt seit 3 Tagen im Wasserbett.

Status praesens: 6. I. 1921. Im linken dritten Interdigitalraum finden sich fünf knapp nebeneinanderstehende Bläschen, deren Blasendecke geplatzt ist und als macerierte weißliche Epidermis die erkrankte Stelle bedeckt. Pilzbefund negativ.

10. I. Im dritten linken Interdigitalraum ist durch Aufschießen neuer Bläschen der Herd zu Hellerstückgröße angewachsen. Die Blasendecke ist größtenteils zu Abstoßung gelangt, am polycyclisch begrenzten Rande jedoch als unterminierter Epidermissaum deutlich wahrnehmbar. Leichtes Juckgefühl.

16. I. Auch der zweite und vierte Interdigitalraum links sind an analogen Erscheinungen erkrankt. An der rechten Palma manus finden sich drei stecknadelkopfgroße, flach erhabene Bläschen mit macerierter, weißlicher Blasendecke.

20. I. Die Erkrankung greift von den Interdigitalräumen auf die benachbarte Partie der Vola manus über. In der Umgebung der am 15. I. aufgetretenen Bläschen an der Vola manus ist in herpesartiger Anordnung eine neue Aussaat erfolgt. Auch an den Beugeseiten der Finger zeigen sich einige Bläschen. Seit zwei Tagen sind auch an der rechten Vola manus einige Bläschen zu bemerken.

23. I. Am Nagelwall des ersten, dritten und vierten Fingers links sind einige Bläschen aufgetreten. Pilzbefund negativ.

30. I. Die alten Herde bestehen unvermindert fort. An beiden Handtellern ist auch die Gegend des Antithenars befallen worden. An den erkrankten Stellen des Nagelwalles ist die Hornschicht teilweise zur Abstoßung gelangt, die entsprechende Partie ist leicht gerötet und geschwollen. Die Erkrankung ist am linken ersten, zweiten und dritten Finger vom Nagelwall gegen die Fingerspitzen fort-



gekrochen und hat die unter dem freien Nagelrande liegende Haut ergriffen. Die Nagelplatte ist etwas abgehoben und der frei werdende Raum von mazerierten Epidermismassen ausgefüllt. Pilzbefund positiv.

3. II. Außer den oben beschriebenen, weiter bestehenden Veränderungen zeigt die Haut der Pat. ein Ekzem, dessen Lokalisation jenen Körperstellen entspricht, die an der Wasser-Luftgrenze gehalten werden, und zwar: ein handtellerbreiter Streifen über der rechten Scapula, von dort sich bogenförmig über den Rippenbogen gegen die Nabelgegend hinziehend. Dieses Ekzem besteht aus stecknadelkopfgroßen, dicht nebeneinander gestellten, lebhaft roten, an den seitlichen Thoraxpartien auch follikulär gestellten Knötchen mit entzündlichem Hof. Auch durch Schaben mit einem Instrument kann man von diesen Knötchen nur spärliche Schuppenteile zu Untersuchungszwecken gewinnen. Der Pilzbefund ist hier andauernd negativ.

14. II. In der rechten Achselhöhle sind einige, auf leicht entzündlicher Basis stehende Bläschen aufgeschossen, die Blasendecke ist größtenteils abgestoßen. Pilzbefund positiv.

20. II. Nach Trockenlegung der Pat. rasche Rückbildung der Krankheitserscheinungen.

2. 18jähriges Mädchen mit pyämischen Abscessen. Mittlerer Ernährungszustand. Liegt über ein Jahr im Wasserbett ohne bisher von der Mykose ergriffen worden zu sein.

Status praesens: 10. XII. 1920. In der Patellargegend links sind einige, bis linsengroße, flacherhabene Efflorescenzen aufgeschossen, deren Oberfläche mit macerierten, weißlichen, bröckeligen Schuppen bedeckt ist, die sich unschwer entfernen lassen.

14. XII. Aufschießen von Bläschen zwischen den alten Efflorescenzen, dadurch stellenweise Konfluenz.

20. XII. Nach Abstoßung der Schuppen ist eine im Niveau der Haut gelegene unregelmäßig begrenzte Stelle von lividroter Farbe und glatter Oberfläche zurückgeblieben. Der andauernd positiv gewesene Pilzbefund ist heute negativ. An der linken Hohlhand sind einige oberflächliche Bläschen aufgeschossen mit positivem Pilzbefund.

27. XII. Der Herd in der linken Patellargegend gelangt langsam zur Abheilung.

3. I. 1921. Die Erkrankung der linken Hohlhand ist weiter fortgeschritten und hat den zweiten, dritten und vierten Interdigitalraum diffus ergriffen.

15. I. Die ganze Erkrankung ist trotz fortdauernder Wasserbettbehandlung unter Abstoßung der Hornschicht zur Abheilung gelangt. Pilzbefund schon längere Zeit negativ.

3. 46jährige Frau mit offener Fraktur des rechten Unterschenkels. Guter Ernährungszustand. Seit 5 Tagen im Wasserbett.

Status praesens: 4. I. 1921. An beiden Handtellern einige Bläschen mit positivem Pilzbefund.

25. I. Die Pat. hat ohne Wissen der Ärzte ihre Handteller mit Vaselin eingeschmiert. In der Umgebung der erst aufgeschossenen Bläschen sind nach und nach neue aufgetreten, derzeit sind beide Handteller diffus erkrankt und auch die Beuge- und Seitenflächen der Finger und die Interdigitalräume sind bis zu den Fingerspitzen diffus von der Mykose ergriffen. Man sieht Bläschen neben Bläschen. Die Blasendecke ist allerdings in den meisten Fällen bereits geplatzt. Daneben sind größere Epidermispartien zur Abstoßung gelangt, es zeigt sich dann ein leicht geröteter Grund, dem unregelmäßig begrenzte, mazerierte, weißliche Epidermisbrocken und Leisten aufliegen. An den polycyclisch begrenzten Randpartien ist ein unterminierter Epidermissaum gelegen.



20. II. Die Erkrankung greift in einzelnen Ausläufern auch auf die Handrücken über. Außerdem bemerkt man seit einigen Tagen an der Haut der Brust und an beiden Oberarmen zahlreiche, stecknadelkopfgroße, lebhaft rote, stark prominente, kegelstumpfförmige Knötchen, an deren Oberfläche die Hornschicht zur Abstoßung gelangt ist. Während an den unteren Brustpartien die Mehrzahl der Knötchen einzeln steht, treten sie besonders in der vorderen Achselfalte und in den angrenzenden Partien der Oberarme und Brust zu streifenartigen Herden zusammen. Der Aufbau dieser Herde entsteht immer nur durch Apposition einzelner Knötchen, zwischen denen dann eine seichte Furche liegt, niemals aber durch peripheres Weiterwachsen. Pilzbefund positiv.

27. II. Die Aussaat am Stamm ist reichlicher geworden und hat auch auf die Oberschenkel übergegriffen. Am Halse ein handbreiter Streifen, im Bereiche dessen die Haut diffus erkrankt ist. Auftreten von Bläschen an den Nagelwällen.

3. III. Nach Trockenlegung der Pat. Abheilung.

4. 41 jährige Frau mit Tbc. pulmon. Decubitis, Kachexie. Nach sechswöchentlichem Aufenthalt im Wasserbett erkrankt.

Status präsens: In der linken Kniegegend und der angrenzenden Partie des Oberschenkels einige bis linsengroße Bläschen. Pilzbefund positiv. Pat. kam ad exitum.

5. 42 jährige Frau mit Paraplegie der unteren Extremitäten. Guter Ernährungszustand. Erkrankte nach einmonatlichem Aufenthalt im Wasserbett.

Status praesens: Ergriffen sind in diffuser Weise die rechte Hohlhand und der zweite, dritte und vierte Interdigitalraum rechts. In der Gegend der linken Kniescheibe einige konfluierte Bläschen. Pilzbefund positiv. Abheilung durch Abschuppung ohne therapeutische Maßnahmen im Verlauf einer Woche nach Trockenlegung der Pat.

6. 47 jähriger Mann mit Paralysis progressiva. Schlechter Ernährungszustand. Nach neunwöchentlichem Aufenthalt im Wasserbett erkrankt.

Status praesens: Ergriffen in diffuser Weise beide Hohlhände und Beugeseiten der Endphalangen. Die Erkrankung ergreift auch beiderseits den zweiten, dritten und vierten Interdigitalraum. Pilzbefund positiv. Abheilung in einer Woche nach Trockenlegung des Pat.

7. 51 jährige Frau mit schweren Gelenksveränderungen infolge Rheumatismus. Sehr heruntergekommen. Seit drei Tagen im Wasserbett.

Status praesens: An den Beugeseiten der Finger links einige Bläschen.

Eine Woche später: Durch Aufschießen neuer Bläschen in der Umgebung der älteren sind über kronenstückgroße Herde entstanden. Auch die Vola manus und Interdigitalräume links sind ergriffen worden, einige Bläschen finden sich an der linken Thoraxseite. Pilzbefund positiv. Die Pat. kam ad exitum.

8. 73 jährige Frau mit Decubitus. Guter Ernährungszustand. Erkrankt nach dreiwöchentlichem Aufenthalt im Wasserbett.

Status praesens: Bläschenform der Mykose. Ergriffen in mäßigem Grade beide Handteller und die meisten Interdigitalräume. Einzelne Bläschen auch an den Fußsohlen mit positivem Pilzbefund.

9. 36 jähriger Mann mit schweren arthritischen Gelenksveränderungen. Guter Ernährungszustand. Seit fünf Wochen im Wasserbett.

Status praesens: An beiden Handtellern und in den meisten Interdigitalräumen einzelstehende und zu Herden angeordnete, meist geplatzte Bläschen. Pilzbefund positiv.

10. 30 jährige Frau mit Osteomyelitis. Guter Ernährungszustand. Seit 5 Wochen im Wasserbett.

Status praesens: In der Patellargegend und in der angrenzenden Partie des



Oberschenkels beiderseits meist isoliert stehende bis linsengroße, flache, lebhaft rote Knötchen. Pilzbefund positiv.

11. 7jähriger Knabe mit Gastrostomiefistel. Guter Ernährungszustand.

Status praesens: An beiden Handtellern zahlreiche Bläschen und Blasenreste. In den Interdigitalräumen das Krankheitsbild einer interdigitalen Soormykose. Pilzbefund positiv.

Über den Verlauf der Wasserbettmykose sind nicht viel Worte zu verlieren. Unter gleichen äußeren Bedingungen bleibt die Erkrankung bei einigen Patienten auf eine kleine Körperstelle beschränkt, bei anderen ergreift sie in schubartigen Ausbrüchen einen großen Teil der Körperdecke. Lassen die Patienten über Nacht die Hände aus dem Wasser, so ist am Morgen bereits ein Abklingen der Erscheinungen unter Eintrocknung und stärkerer Abschuppung festzustellen. Eine Spontanheilung kommt auch bei Fortsetzung der Wasserbettbehandlung in einzelnen Fällen vor. Legt man die Patienten aufs Trockenbett, so heilt die Erkrankung ohne jede Behandlung in wenigen Tagen unter Abschuppung restlos ab. Dieser gutartige, zu Spontanheilung führende Verlauf ist insofern eigenartig, als die interdigitale Soormykose, die ja sowohl im klinischen Bilde als auch bezüglich des Erregers mit der in den Interdigitalräumen lokalisierten Wasserbettmykose identisch ist, meist recht hartnäckig ist.

Eine besondere geschlechtliche Disposition scheint nicht zu bestehen; daß bei Jacobi die Erkrankung auf der Männerstation häufiger auftrat und im Gegensatz dazu unter unseren Fällen sich mehr Frauen als Männer befanden, dürfte wohl nur in Zufälligkeiten gelegen sein.

Auch Alter und Ernährungszustand scheinen nach unseren Erfahrungen auf die Entstehung der Dermatose keinen Einfluß zu üben. Sie trat sowohl bei Patienten auf, die erst 3—4 Tage im Wasserbett lagen, als auch bei solchen, die schon monate- und jahrelang dieser Behandlung unterzogen wurden. Auch kam niemals eine Infektion des Wartepersonals vor.

Als Therapie kommt vor allem die Trockenlegung des Patienten in Betracht. Sollte dies undurchführbar sein, so wären Einpinselungen mit Teer zu versuchen.

Die Trichophytie Jacobis zeigt ein wesentlich anderes Krankheitsbild als unsere Fälle. Dort als Primärefflorescenzen ausschließlich dunkelrote, wenig infiltrierte Papeln, hier meist nur Bläschen, dort unter Größenwachstum der einzelnen Efflorescenzen eine Ausbreitung der Erkrankung auf den ganzen Körper, hier ausschließlich Entstehung der Herde durch Apposition von Primärefflorescenzen, dort schließlich Ergiffenwerden aller dauernd im Wasser befind-



lichen Hautpartien, hier sind gerade jene Stellen von der Mykose bevorzugt, die abwechselnd im warmen Wasser und an der Luft gehalten werden. Die von Jacobi und Küster beobachtete Dermatose kann zu höchst lästigen Komplikationen, wie schmerzhaften Rhagaden führen, in unseren Fällen ist das Leiden für den Patienten ziemlich harmlos, ja auch der Arzt muß öfters sehr darauf achten, daß er es nicht übersieht. Immerhin gibt es auch Übergänge zwischen beiden Erkrankungsformen wie Fall 3, der neben Bläschen an den Händen, am Stamme auch lebhaft rote Papeln als Primärefflorescenzen aufwies, die allerdings niemals ein Größenwachstum zeigten.

Und doch sind beide Erkrankungsformen, die von Jacobi und die an unserer Klinik beobachteten Fälle, was den Erreger betrifft, identisch. Die verschiedenen Bilder, die durch denselben Pilz in Freiburg und in Wien hervorgebracht werden, lassen sich entweder durch äußere Umstände oder die verschiedene Virulenz ein und desselben Pilzes erklären. Die erste Deutung verdient den Vorzug. Die Art der Wasserbettanlage, die Menge des Wasserinhaltes, der Wasserwechsel usw. scheint auf den Verlauf der Mykose nicht ohne Einfluß zu sein.

Die von Kraepelin abgebildeten und beschriebenen Dauerbäder bestehen eigentlich nur aus einer Badewanne mit verhältnismäßig geringem Rauminhalt, während an der Klinik Riehl das alte Hebrasche Modell mit kleinen Änderungen in Verwendung steht.

Es ist ein richtiges Bett, mit aufwindbarer Drahtmatraze, Kopf- und Fußstütze. Der Pat. liegt auf einer mit einem Leinentuch überzogenen Wolldecke, als Kopfunterlage dient ein Roßhaarpolster. Das Bett faßt beiläufig 800 l Wasser, das durch ständiges Nachlaufen täglich zweimal ersetzt wird, das Leintuch wird täglich, die übrige Wäsche alle 6 Tage gewechselt und gleichzeitig das Bett gründlich gereinigt. Schwerkranke Pat. entleeren Stuhl und Harn ins Wasser.

Es ist auch nicht auszuschließen, daß die wechselnde Virulenz des Pilzes in Freiburg und Wien die Verschiedenartigkeit des Krankheitsbildes hier und dort veranlaßt, stimmt doch diese Erklärung mit unseren Kenntnissen über die geographische Verbreitung der Pilze und die durch sie verursachten Erkrankungen sehr wohl überein. Andere Erklärungen für die Verschiedenartigkeit der von Jacobi und uns beobachteten Krankheitsbilder sind schon dadurch von der Hand zu weisen, daß in Freiburg die schwerere und in Wien nur die leichtere Form der Wasserbettmykose zur Beobachtung kam.

Über den Erreger der Wasserbettmykose können wir uns kurz fassen, da Küster bereits ausführlich darüber berichtet hat. In frisch erkrankten Fällen sind im Nativpräparate meist so massenhaft Pilze zu finden, wie kaum bei einer anderen Mykose. Man sieht so wie bei der interdigitalen Soormykose lange, dünne Fäden mit seitlichen und endständigen Aussprossungen und maulbeerartige Häufchen stark

lichtbrechender, eiförmiger Gebilde. Besteht der Krankheitsherd bereits längere Zeit, so kann es vorkommen, daß man nur die maulbeerartigen Häufchen vorfindet, ja ab und zu waren in sicheren Krankheitsherden trotz mühevollen Suchens vorübergehend keine Pilzelemente nachweisbar. Wenn der Prozeß wieder aufflackert, dann ist der Pilzbefund auch wieder ein reichlicherer. Die Kultur, aus Schuppenpartikelchen auf Maltoseagar angelegt, gelingt leicht, doch wächst der Pilz in Fadenform erst, wenn man, ähnlich wie es Küster getan hat, verschlechterte Wachstumsbedingungen schafft.

Der gefundene Pilz scheint mit der großsporigen Soorvarietät identisch zu sein, zumindest läßt er sich von dieser nicht abtrennen.

Jacobi hatte mit künstlichen Infektionsversuchen kein Glück. Auch wir brachten Reinkulturen des Pilzes in Wasserbetten, die mit mykosefreien Patienten belegt waren, ohne dadurch eine Erkrankung hervorzurufen. Es scheint eben eine besondere Disposition des Individuums zur Haftung des Pilzes notwendig zu sein, denn sonst wäre es nicht zu erklären, daß manche Patienten trotz jahrelangen Aufenthaltes im Wasserbett von dieser Erkrankung verschont bleiben. Die Pilze sind ja so verbreitet, daß sie auf der Haut eines jeden gesunden Individuums antreffbar sein dürften.

Der letzte Beweis, daß die Pilze tatsächlich die Ursache der Wasserbettmykose sind, ist nicht erbracht. Immerhin sind die Gründe, die man für die Erregernatur der Pilze anführen kann — so insbesondere der Nachweis der Pilze in den Schuppen und das positive Kulturergebnis in allen dem klinischen Bilde nach hierhergehörigen Fällen, der Hinweis auf die Analogie mit der interdigitalen Soormykose usw. —, so schwerwiegend, daß an der Bedeutung der Pilze in ätiologischer Hinsicht kaum zu zweifeln ist.

Im histologischen Schnittpräparate konnten reichlich Pilzfäden in allen Lagen der Hornschicht nachgewiesen werden.

Es bleibt noch die Differentialdiagnose gegenüber anderen Erkrankungen zu besprechen. Sie ist im allgemeinen nicht schwer, um so mehr, als andere Hautkrankheiten im Wasserbette so gut wie nicht vorkommen, ja es ist gerade eine bisher noch nicht hinlänglich erklärte Eigenart dieser Behandlungsmethode, daß trotz der großen Infektionsmöglichkeit — die Patienten liegen doch im Wasser, in das sie ihre Exkremente und bei eiternden Prozessen oft literweise hochvirulenten Eiter entleeren — eine Infektion oder ein Weiterschreiten eines bereits bestehenden eiternden Prozesses niemals vorkommt.

Nur ein ganz eigenartiges Ekzem kann man öfters beobachten, das bereits Hans v. Hebra in einer Arbeit über Wasserbettbehandlung 1877 erwähnt. Da es leicht mit der Wasserbettmykose verwechselt werden kann, soll hier kurz darauf eingegangen werden.



Das Ekzem tritt nach 8—14tägigem Aufenthalt im Wasserbett auf und lokalisiert sich an jenen Stellen der Haut, die, wenn der Patient im Wasserbett liegt, der Wasseroberfläche entsprechen, also am Nacken, in beiden Achselhöhlen und von da in einer Bogenlinie zum Nabel oder zur Sternalgegend. Außerdem wird auch oft die Haut in der Ellbogen- und Kniegegend davon befallen. Es treten winzig kleine, wenig erhabene, rote Papelchen auf mit einem entzündlichen Hof. Durch Aufschießen neuer Efflorescenzen und Weitergreifen der entzündlichen Rötung kommt es zur Konfluenz zu streifenförmigen oder unregelmäßig begrenzten Herden, die mäßiges Jucken verursachen. Die Begrenzung dieses Ekzems gegen die normale Haut ist unscharf. Die Ursache für das Auftreten dieses Ekzems ist wohl das Wasser, oder, genauer gesagt, der Reiz infolge Eintrocknen des Wassers. Daß die Beimengungen des Urins und Stuhls zum Badewasser ein unterstützendes Moment bilden, unterliegt keinem Zweifel, denn mit besonderer Vorliebe tritt es bei Patienten auf, die an Diarrhöe leiden. Der flüssige Stuhl mengt sich in kleinen Partikelchen mit dem Badewasser, steigt als spezifisch leichter an die Oberfläche, wird durch die Bewegungen des Patienten der Haut angelagert und trocknet dort ein, was sich öfters auch an einem gelben, abwaschbaren Streifen an der oben genannten Lokalisation erkennen läßt. Dieses Ekzem hat eine große Ähnlichkeit mit der papulösen Form der Wasserbettmykose, nicht nur was die Lokalisation betrifft. Sind Bläschen vorhanden, die beim Wasserbettekzem nicht vorkommen, oder lassen sich solche erschließen, wird die Differentialdiagnose leicht zu stellen sein. Sonst wäre noch zu verwerten, daß bei der Wasserbettmykose die einzelnen Papeln größer und vorspringender sind und daß sich leicht Schuppenmaterial zur Untersuchung gewinnen läßt, während beim Wasserbettekzem dies meist nicht gelingt. Schließlich bleibt als wichtigstes Differentialdiagnosticum der Pilznachweis.

Wasserbettmykose und Wasserbettekzem treten oft an einem Patienten gleichzeitig oder nacheinander auf, andererseits kommt auch jede der beiden Erkrankungen für sich allein zur Beobachtung.

Hängen so diese beiden Dermatosen auch vielfach zusammen, so wäre es doch verfehlt, das Wasserbettekzem bei andauernd negativem Pilzbefund mit der Mykose zu identifizieren.

Literatur.

[1]) Hebra, Allg. Wien. med. Zeitung 1861, Nr. 43. — [2]) Hans v. Hebra, Wien. med. Wochenschr. 1877, Nr. 36, 37, 38, 39. — [3]) Kraepelin, Centralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1901, S. 711. — [4]) Jacobi, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **84**. 1907. — [5]) Küster, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 32. — [6]) Küster Arch. f. Hyg. **62**. 1907. — [7]) Kaufmann Wolf, Dermatol. Zeitschr. 1915. 22. — [8]) Sacken, Mtt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **32**, H. 3. 1920.



(Aus der Universitätshautklinik Rostock [Direktor: Prof. W. Frieboes].)

Beiträge zur Anatomie und Biologie der Haut[1]).

VII. Warum kann man die Epithelfasern der Menschenhaut und die Faserung des „Epithels“ verschiedenster Tiergattungen als mesenchymal („bindegewebig“) ansprechen?

Von

W. Frieboes (Rostock).

(Eingegangen am 9. April 1921.)

In meinen Beiträgen zur Anatomie und Biologie der Haut habe ich betont, daß das Epithel des Menschen und einer größeren Anzahl von Tiergattungen nicht rein ektodermal im alten Sinne sei, sondern sich aus ektodermalen und mesenchymalen Bausteinen aufbaue, welch letztere ein Fasersystem ,,bindegewebiger" Natur darstellten.

Ich habe dabei natürlich nicht an eine Identität mit dem sog. kollagenen Bindegewebe der Cutis, sondern ganz allgemein an ein faseriges ,,Bindegewebe" gedacht, wobei seine biologische Natur ganz dahingestellt sein sollte (s. Beiträge II, III, V, VI), wie ja auch selbst innerhalb ein und desselben Organs (z. B. Milz, Leber) die Bindegewebskomponenten total different sein können.

Sich hier in Haarspaltereien verlieren, hieße Eulen nach Athen tragen; hoffentlich wird uns das Wesen des sog. Bindegewebes in der nächsten Zeit etwas klarer und gewinnen wir dann eine Grundlage, auf der wir weiterbauen können.

Aber gerade die auf einem Mißverständnis Unnas beruhende Annahme, ich hätte dem Epithelfasersystem ,,die Natur des **Kollagens** zugeschrieben[2])", veranlassen mich, zu dieser ganzen Frage Stellung zu nehmen und Anschauungen zu äußern, die, glaube ich, eine recht starke Stütze in den Untersuchungen anderer Autoren aus den letzten 6—8 Jahren gefunden haben.

Vor allem war es die mir leider erst nach Abschluß meiner Unter-

[1]) Beiträge I—IV Dermatol. Zeitschr. **31/32**, Beitrag V und VI Zeitschr. f. d. ges. Anat.

[2]) P. G. Unna sen., Zur feineren Anatomie der Haut. II. Das Epithelfasersystem und die Membran der Stachelzellen. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 12, S. 272.



suchungen zu Gesicht gekommene Arbeit Rohdes[1]), die mich ganz davon überzeugte, ich sei mit meiner Annahme, das Epithelfasersystem der Haut und auch die Faserung oder vielleicht noch besser die Faserkonstruktion der Schleimhäute sei kein Produkt der Epithelzellen, sondern ein Produkt des Mesenchyms und stände dem „Bindegewebe" sehr nahe, sei also bindegewebiger Natur, auf dem richtigen Wege.

Mit einer befreienden Frische legt Rohde Breschen in die Mauern der alten, fast geheiligt gewesenen Anschauungen, und von dem neuen Gesichtspunkt aus läßt sich so manches erklären, was bisher unverstanden war.

Zunächst erscheint mir doch sehr wichtig und allgemein klärend, daß bei dem ersten Werden des neuen Wesens, wie Rohde, Hueck u. a. ausführen, „die Keimblätter und die epithelialen embryonalen Organanlagen sehr oft nicht aus gesonderten Zellen bestehen, sondern vielkernige Plasmodien darstellen". So gehe z.B. bei den Arthropoden aus dem Ei durch fortgesetzte Kernteilung ohne nachfolgende Plasmazerklüftung (im Sinne der Zellen) ein vielkerniges Plasmodium hervor. Erst später entständen Furchungskugeln, welche . . . mit den Zellen in herkömmlichem Sinne nichts zu tun hätten (Rohde, S. 128).

Wenn sich nun die sog. Keimblätter aus diesem syncytialen Kern- und Protoplasmahaufen voneinander gesondert haben, so tritt in der zwischen ihnen gelegenen „Füllmasse" ein faseriges Netzwerk auf, das Szilly als fibrilläres embryonales Stützgewebe, Rohde als spongioplasmatisches Netzwerk, andre als Plasmodesmen bezeichnen. Dieses von Szilly bildlich wiedergegebene Fasersystem, „dies Gerüst zarter Fasern, das alle Hohlräume zwischen den Organen beim Wirbeltierembryo ausfüllt, stellt nur fadenartig dünn gewordene Intercellulärbrücken zwischen den Keimblättern dar. Diese zarten Verbindungsfasern erscheinen oft als die direkte Fortsetzung der Protoplasmafasern, d. h. des Spongioplasmas der Epithellagen, ähnlich wie in der Epidermis der ausgebildeten Wirbeltiere." „Alle Keimblätter, Entoderm, Mesenchym und Ektoderm, stehen also durch das Szillysche embryonale Stützgewebe (bzw. das spongioplasmatische Faserwerk) im engsten organischen Zusammenhang miteinander."

Es galt nun, ein möglichst klares Bild zu gewinnen, wie denn dies Faserwerk gebildet wird, ob es intra- oder extracellulär entsteht, ob es überhaupt aus bestimmten faserbildenden Zellen abzuleiten ist oder ob es ähnlich wie die Fibrinfaden im gerinnenden Blut aus einer homogenen Grundmasse durch biochemische Vorgänge bestimmter Art entsteht. Auch hierüber liegen schon eine Anzahl Ansichten vor, und ich will auch einige davon als Grundlage meiner späteren Schlußfolgerungen hier anführen.

[1]) E. Rohde, Zelle und Gewebe in neuem Licht. Leipzig 1914, Wilh. Engelmann. Vorträge u. Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen, herausgeg. v. W. Roux, Heft XX. Literatur!



Es geht der Streit darum, in welchem Verhältnis dieses Fasersystem zwischen den „Keimblättern" zu deren Bausteinen stehe. Einige meinen, es sei etwas Gesondertes, zu dem erst später die Elemente der „Keimblätter" in engste Beziehung träten und dabei ihren bisherigen Charakter vollständig verlören, zu etwas Neuem würden; andere glauben, daß dies Fasersystem direkt aus dem Syncytium der Keimblätter hervorgehe und mit bestimmten Elementen, die sich späterhin kenntlich zu Mesenchymzellen entwickelten, in körperlichem und genetischem Zusammenhang ständen. Andere wieder nehmen an, daß solch Fasersystem überhaupt keine Lebensregulatoren (Kerne) brauche, sondern aus sich herauswachse, sich den verschiedensten Anforderungen anpasse, sich selbständig biochemisch weitgehendst differenzieren könne.

Diese Gedankengänge sind äußerst interessant. Szilly hat sich (nach Rohde, S. 43), dahin ausgesprochen, daß „es für sämtliche Stellen des embryonalen Bindegewebes als Regel gilt: erst Faser, dann Zelle". Szilly gibt an, daß dieses anfangs zellfreie, faserige, embryonale Stützgewebe sekundär mit den Mesenchymzellen in Verbindung tritt, welche seine weitere Ernährung übernehmen, wenn es sich von seinem ursprünglichen Mutterboden, d. h. den Epithelien der verschiedenen Organe abgeschnürt hat. „Die hinzukommenden Mesenchymzellen treten mit den Fasern in innige protoplasmatische Verbindung. Aus dieser Verbindung entsteht das embryonale Bindegewebe mit seinen beiden Komponenten: Mesenchymzelle und fibrilläre Zwischensubstanz. Die neu hinzutretenden Zellen sorgen nunmehr für die Ernährung und das Wachstum der sich von ihrem Mutterboden loslösenden Fasern."

„... Die neu hinzukommenden Zellen treten nun mit den von Anfang an vorhandenen Fasern in unmittelbare protoplasmatische Verbindung ... Zunächst treten einige vereinzelte Zellen auf, dann folgen immer mehr und mehr nach, und so entsteht das bei den verschiedenen Tierspezies verschieden zellreiche embryonale Bindegewebe, das Mesenchym ..." „Die Verbindung der Fasern mit ihrem epithelialen Mutterboden geht trotz dieser neu angeknüpften Verbindungen nicht verloren. Noch lange Zeit hindurch ist ein durch solche Fasern vermittelter, protoplasmatischer Zusammenhang zwischen epithelialer Zellage und darunter liegender Mesenchymzelle vorhanden" (Rohde, S. 43).

Dieser Szillyschen Ansicht über die Entstehung des Mesenchyms steht die Ansicht Rohdes entgegen, die, wie ich vorwegnehmen möchte, auch in den wesentlichen Punkten die meine ist und von Rohde S. 44 folgendermaßen formuliert ist:

„Vergleicht man mit diesen von Szillyschen Schilderungen seine Abbildungen, so gewinnt man dagegen den Eindruck, daß die Mesenchymzellen nicht sekundär mit den spongioplasmatischen Fasern in Verbindung treten, sondern durch Auflockerung der verschiedenen Keimblätter entstehen und schon primär mit den spongioplasmatischen Fasern in Zusammenhang sind. Die Auflockerung der Keimblätter erfolgt zum größten Teil durch einen immer weiter um sich greifenden Vakuolisationsprozeß, bis schließlich deutliche Mesenchymzellen zur Sonderung kommen, die oft nur durch eine dünne Fibrille des spongioplasmatischen Fasernetzes mit den Keimblättern zusammenhängen. Die Keimblätter selbst stellen, wie Szilly angibt und deutlich zeichnet, ursprünglich ausgesprochen vielkernige Plasmodien dar."

„Wahrscheinlich entstehen alle Mesenchymzellen der Wirbeltiere in solcher Weise aus den Keimblättern, d. h. durch Vakuolisation. Früher nahm man allgemein an, daß die Mesenchymzellen nur aus dem mittleren Keimblatt sich entwickeln. Dohrn u. a. wiesen nach, daß dieselben sich auch aus dem Ektoderm bilden können. Die von Szillyschen Abbildungen geben einen schlagenden Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung. Sie machen es ferner sehr wahrscheinlich, daß auch die Mesenchymzellen, von denen nach Studnicka alle Knorpel- und Bindegewebsbildungen ausgehen, nicht das primäre Anfangsstadium der Bindegewebs- und Knorpelgenese darstellen, wie Studnicka es annimmt, sondern sekundär durch Vakuolisation aus einem primären konstanten vielkernigen Plasmodium hervorgehen, wie es die Keimblätter sind. Es ist daher auch nicht richtig, das Stadium, in welchem die Bildung der Grundsubstanz beim Knorpel und dem Bindegewebe einsetzt, als Syncytium zu bezeichnen, wie Studnicka es infolge seiner Auffassung getan hat, sondern wir haben in allen Stadien der Genese der Bindesubstanzen (Bindegewebe, Knorpel, Dentin, Knochen) es mit einem vielkernigen Plasmodium zu tun, wie ich dies schon oben betont habe."

„Da das spongioplasmatische Fasersystem sämtliche Keimblätter miteinander verbindet, stellt also der ganze Embryo ein einheitliches Plasmodium dar, es bleibt gewissermaßen auf der Stufe einer vielkernigen Zelle stehen. In ähnlichem Sinne äußert sich v. Szilly: ‚Gut konservierte und entsprechend gefärbte Präparate aus diesem Stadium erwecken tatsächlich den Eindruck, als wäre die gesamte Embryonalanlage ein einheitliches Syncytium, in welchem zwar eine große Anzahl von Einzelindividuen in Form kernhaltiger Protoplasmabezirke wohl zu unterscheiden ist, eine scharfe Abgrenzung der einzelnen Teile jedoch fehlt."

„v. Szilly registriert die für ihn sehr auffallende Beobachtung, daß das spongioplasmatische Fasergewebe sich in das Innere der Epithelzellen fortsetzt und in die Fibrillen derselben übergeht[1]). Er sagt: ‚Die Produktion von Fasern seitens der epithelialen Zellverbände ist trotz der vorhandenen Mesenchymzellen noch keineswegs abgeschlossen. Ich möchte auf die basale Oberfläche der Ektodermfalte aufmerksam machen, in deren Mitte etwa eine überaus rege Bildung von Zwischensubstanz noch stattfindet. Es macht den Eindruck, als fehlte an dieser Stelle eine jegliche Zellbegrenzung und als ob das Protoplasma der Epidermiszelle sich in die Zwischensubstanz ergösse und zu einem verzweigten Fibrillengerüst erstarrt wäre ...‘ ‚Die Fasern können stellenweise bis in die basale Zellenreihe des Myokards verfolgt werden und es macht den Eindruck, als wären die Fibrillen im Protoplasma der Zellen, aus welchen sie hervorzuwachsen scheinen, bereits als solche vorhanden ...‘ Ich habe dasselbe schon früher für die Muskulatur von Triton beobachtet. Namentlich scharf kommt dies aber bei Amblystromaembryonen zur Beobachtung, wie mir neuere Untersuchungen gezeigt haben. Hier wird die junge, als vielkerniges Plasmodium erscheinende, noch stark von Dotterplättchen erfüllte Muskelanlage von einem sehr ausgebildeten spongioplasmatischen Fasernetz durchsetzt, welches sich, wie oben beschrieben, teils zu Membranen an der Oberfläche der Muskulatur verdichtet, teils im Innern der Muskulatur muskelfaserähnliche Territorien hervorruft, direkt in das die Leibeshöhle erfüllende spongioplasmatische Fasernetz übergeht ... Ich nahm bereits früher an, daß dieses spongioplasmatische Fasernetz, welches sich über den ganzen Embryo erstreckt und alle Organanlagen miteinander verbindet, auf das Spongioplasma der Eizelle zurückzuführen sei, und nannte es deshalb spongioplasmatisches Fasersystem ..." (Rohde, S. 44—46).

Da die histogenetischen Verhältnisse des Bindegewebes als genau so liegend angenommen werden, wie bei der Genese des Knorpels, so

[1]) Bei Rohde nicht gesperrt.



möchte ich hier auch noch die diesbezüglichen Stellen der Rohdeschen Arbeit geben, da sie für das Nachstehende wichtig sind. Es heißt da S. 96:

„. . . Die Grundsubstanz (scil. des Knorpels) ist in ihrem Stoffwechsel und Wachstum von den Zellen vollständig unabhängig, selbst auf den höheren Stufen, wo sie durch die Zellterritorien gewissermaßen von den Zellen abgegrenzt wird . . . Die Grundsubstanz wächst aber nicht nur, sondern differenziert sich auch ganz selbständig, besonders in Fibrillen, teils bindegewebiger, teils elastischer Natur. Die Bildung der Fibrillen geht in der Grundsubstanz häufig von sog. extracellulären, von den Knorpelzellen weit entfernt liegenden Zentren aus. Die Fibrillen legen sich sekundär zu Bündeln zusammen, welche ebenfalls ganz selbsttätig assimilieren. Schließlich ändert auch die Grundsubstanz nicht selten unabhängig von den Zellen ihren mikrochemischen Charakter." Ebenso führt Rohde S. 111 nochmals aus, „daß Intercellulärsubstanzen in ihren Lebenserscheinungen durchaus nicht von den Zellen abhängig, sondern ganz selbständig in ihrem Stoffwechsel und ihrem Wachstum sind, ja sogar in ihrem Differenzierungsvermögen, insofern sie Fibrillen kollagener und elastischer Natur produzieren, welche oft weit entfernt von den Zellen in sog. extracellulären Zentren entstehen". Auch Roux und Schlater sprechen sich in gleichem Sinne aus (vgl. Rohde, S. 121).

Ein weiterer Punkt, der zu klären ist, ist der Zusammenhang und das Ineinanderübergehen der im „Epithel" gelegenen Faserung und der sog. spongioplasmatischen Fasern. Auch da möchte ich zunächst Rohde wörtlich zitieren (vgl. S. 115).

Nachdem Rohde auf die Entstehung der Epithelien durch Vakuolisierungsprozesse in einem vielkernigen Plasmodium eingegangen ist und dabei erwähnt hat, daß auf diese Weise u. a. auch die Mesenchymzellen der Wirbeltiere, und zwar nicht nur durch Zerklüftung des Entoderms, sondern auch des Ektoderms entstehen, fährt er S. 116 fort:

„Das von Szilly als fibrilläres embryonales Stützgewebe beschriebene Gerüst zarter Fasern, das alle Hohlräume zwischen den Organen beim Wirbeltierembryo ausfüllt, stellt nur fadenartig dünn gewordene Intercellulärbrücken zwischen den Keimblättern dar. Diese zarten Verbindungsfasern erscheinen oft als die direkte Fortsetzung der Protoplasmafasern, d. h. des Spongioplasmas der Epithellagen, ähnlich wie in der Epidermis der ausgebildeten Wirbeltiere[1]) . . ." „Alle Keimblätter, Entoderm, Mesoderm, Mesenchym und Ektoderm stehen also durch das Szillysche embryonale Stützgewebe (bzw. das spongioplasmatische Faserwerk) im engsten organischen Zusammenhang miteinander."

Auch S. 99, wo zunächst die Genese des echten Knochens der höheren Wirbeltiere abgehandelt wird, der „nicht aus Osteoblasten, sondern aus einem Filzwerk von Fibrillen entsteht, das auf ein embryonales kernhaltiges Plasmodium zurückgeht", führt Rohde aus, daß das embryonale fibrilläre Stützgewebe der Wirbeltiere, ein vollständig zell- und kernloses Gewebe, das überall in den zwischen den Epithel- bzw. Organanlagen freibleibenden Räumen auftritt und sie ausfüllt, „teils als basale Ausläufer der Epithelzellen, teils als direkte Fortsetzung eines sehr ausgebildeten, spongioplasmatischen Netzwerkes erscheint, welches die embryonalen, mehr oder weniger epithelartigen Organanlagen allenthalben durchsetzt". — Ferner S. 103: „In den Epithellagen treten nicht selten ähnlich wie im Knorpel und Bindegewebe Protoplasmafäden, Tonofibrillen auf, welche unbekümmert um die sog.

[1]) Bei Rohde nicht gesperrt.



Zellgrenzen auf weite Strecken hin verlaufen und mechanische Funktion haben, demnach funktionelle Differenzierungen einer vielkernigen Plasmamenge darstellen, die unabhängig von den Zellen entstanden sind. Es tritt hier also eine ganz ähnliche Erscheinung zutage wie bei den den Epithelien aufliegenden Cuticularbildungen."

Diese Cuticularbildungen, die ich im Beitrag V behandelt habe, und wo ich mich bereits dahin geäußert habe, daß ich sie für bindegewebig halte, haben recht mannigfaltige Bewertungen gefunden. Auch Rohde geht auf S. 60 unter Anführung der einschlägigen Literatur ausführlich darauf ein, und ich glaube in all den Befunden, wenn sie auch hier noch anders bewertet werden, bei objektiver Prüfung die besten Beweise für meine Auffassung der Faserung als bindegewebig sehen zu können.

Die Hauptschwierigkeit bei der Bewertung all dieser Faserungen besteht ja in der Beantwortung der Fragen: Was sind sie biochemisch, welchen Stützgeweben gehören sie eigentlich an, ist ein Teil mesenchymal, ist der andere epithelial, oder sind sie einheitlicher Natür? Auch darüber findet sich bei Rohde mancherlei; was ich zunächst anführen möchte.

S. 117f.: „Ebenso wie bei den Protozoen . . . an der einen Stelle Muskelfasern, an der andern ein Auge . . ., an der dritten Stelle die komplizierten Bildungen der Haut usw. sich entwickeln, so reift auch das vielkernige Plasmodium, das der Metazoenembryo repräsentiert, histologisch allmählich heran, d. h. die histologische Differenzierung erfolgt auch hier ganz unabhängig von den Zellen (vielleicht teilweise auch von den Kernen)." Dazu merkt Rohde folgendes an: „Held erkannte, daß das periphere Nervensystem auf der Grundlage und unter der Hilfe der verschiedensten Gewebe allmählich heranreift, auch er sah, daß sämtliche Zellen, ja alle Organe und Teile des Embryos untereinander plasmatisch verbunden sind, zusammen also ein vielkerniges Plasmodium bilden. Wenn man berücksichtigt, daß die verschiedenen Formen der Bindesubstanzen ineinander übergehen können, so Bindegewebe in Knorpel, Knorpel in Knochen, und daß der Knochen sekundär resorbiert und neugebildet wird, so erscheint die Heldsche Auffassung nicht mehr so absurd. Auch bei der Umbildung der Bindesubstanzen handelt es sich um einen histologischen bzw. histogenetischen Reifungsprozeß."

Und weiter S. 118:

„Daher kann es nicht mehr wunderbar erscheinen, daß auch im ausgebildeten Tiere die allerverschiedensten Gewebe untereinander im organischen Zusammenhang stehen . . ." — „Wie wenig die Zellen bei der histologischen Differenzierung von Bedeutung sind, beweist besonders deutlich die Tatsache, daß die fibrillären Bildungen, die in den verschiedensten Geweben zur Ausbildung kommen, sich bei ihrer Entstehung und bei ihrem Verlauf um Zellgrenzen überhaupt nicht kümmern, so die kollagenen und elastischen Fasern des Knorpels und des Bindegewebes (vgl. bes. Boll), die Protoplasmafasern der Epidermis (Renaut, Kromayer, Heidenhain, Schridde u. a.), die contractilen Fibrillen der Muskulatur, die sog. Neurofibrillen bzw. Neurogliafasern des Nervensystems. In allen diesen Fällen sind es vielkernige Plasmodien, die als solche in toto sich funktionell differenzieren. Die Zellbildungen, die gleichzeitig oft zur Unterscheidung gelangen, sind sekundäre Erscheinungen und haben oft nur trophische Bedeutung. Von den Protoplasmafasern der menschlichen Epidermis z. B. schreibt Schridde, daß sie sich nicht nur über viele Zellen erstrecken, sondern ganze Systeme bilden, welche physikalischen Gesetzen ihre Entstehung verdanken, daß es sich in diesen Bildungen um ein ‚der



Oberhaut angepaßtes gesetzmäßiges und gleichsam architektonisch aufgebautes Gerüstwerk' handelt. Genau dieselben Verhältnisse kehren bei vielen Cuticularbildungen wieder, wie wir oben gesehen haben. Oft gehen die Strukturen der Epithellagen in diejenigen der aufgelagerten Cuticularbildungen kontinuierlich über. Epithel und Cuticula bilden dann einheitliche Plasmamassen, die sich funktionell differenzieren....“[1])

Dazu zitiert Rohde S. 118/119 Gurwitsch wie folgt:

„Die Probleme der extracellulären Fibrillenentstehung werden um so interessanter und bieten unserm Verständnis um so größere Schwierigkeiten, als wir vielfach komplizierte, genau geregelte räumliche Orientierungen einzelner Fibrillensysteme antreffen, für deren Entstehung wir weder die benachbarten Gewebselemente, noch sonstige Verhältnisse des betreffenden Organes verantwortlich machen können. Das Fehlen jeglicher Beziehungen derartiger Systeme zu den das Material liefernden Zellen läßt die Schlußfolgerung als unabweisbar erscheinen, daß ersteres in amorpher Form durch die Zellen ausgeschieden wird, und die Ausbildung der Fibrillensysteme erst nachträglich durch die Tätigkeit uns völlig unbekannter Faktoren erfolgt. Wenn wir somit die Sachlage ohne jede vorgefaßte Meinung objektiv beurteilen, so müssen wir sagen, daß das Schwergewicht der histogenetischen Prozesse der extracellulären bzw. acellulären Bestandteile der Gewebe in diesem selbst liegt.“

Hält man all diese oben zitierten Ansichten nebeneinander, so kann man sich nicht des Eindrucks erwehren, daß die verschiedenen Autoren aneinander vorbeigegangen sind, sich nicht haben zusammenfinden können, weil sie von verschiedenen Gesichtspunkten aus an die Lösung des Problems herangegangen sind und sich an Vorstellungen und Namengebungen geklammert haben, die doch auch nur schlagwortartige Bezeichnungen eines Abschnittes unserer Erkenntnis darstellen.

Schon allein das Wort „Bindegewebe“ löst die verschiedensten Vorstellungen und Einstellungen aus, und es ist, wie auch aus der Literatur schlagend hervorgeht, dringend nötig, diesen früher und ja von einigen Autoren, wie ich glaube mit Recht, noch jetzt ganz allgemein gefaßten Begriff des verbindenden faserigen Gewebes zu fixieren und ihm seine allgemeine, ich möchte sagen, embryonale Bedeutung wiederzugeben. Auch aus den angeführten Zitaten und anderen beliebig herauszugreifenden Stellen geht hervor, daß mit dem Begriff Bindegewebe ganz verschieden operiert wird, und man kann sich nicht wundern, wenn dadurch Mißverständnisse entstehen. Ist es doch schon so weit gekommen, daß man den Begriff Bindegewebe nur noch für das sog. kollagene Gewebe reservieren möchte. Dieses „Leimgeben“ mag früher ein brauchbares Charakteristicum gewesen sein. Heute, wo wir wissen, daß das in früherem Sinne kollagene Bindegewebe biochemisch oder, besser gesagt, trotz des „Leimgebens“ biologisch total voneinander verschieden sein kann — teilweise gelingt uns ja auch der augenfällige Nachweis durch be-

[1]) Im Original nicht gesperrt.



stimmte Darstellungsmethoden —, wo wir ja viel eher annehmen können, daß durch die Einwirkung ganz spezifisch eingestellter Kerne einem zunächst — um es ganz allgemein zu bezeichnen — homogenen Bindegewebe sekundär spezifische „Imprägnation" verliehen wird, wo wir ja doch wissen, daß eine Form des Bindegewebes in eine andere übergehen kann (z. B. S. 27), werden wir eben daran gehen müssen, Umformungen in unserer Nomenklatur vorzunehmen und, wenn nötig, unübersteigliche Mauern, die der Sonne und der Luft den Zutritt verwehren, niederzulegen.

Will jemand wirklich heute noch ernstlich behaupten, das „Leimgeben" sei ein Beweis für die Homogenität eines Gewebes? Sollte es außer dem elastischen Gewebe zwischen den sog. kollagenen Fasern nicht noch andere Faserarten geben, deren Darstellung uns bisher nicht gelungen ist und die auch sonst zur Zeit nicht zu isolieren sind?

Was wissen wir denn überhaupt vom Kollagen, mit dem herumhantiert wird, als wenn es sich um einen homogenen Ziegelstein handelte?

In den maßgebenden Büchern (Oppenheim, Höber, Bechhold) steht immer noch: „Kollagen oder leimgebendes Gewebe ist der Hauptbestandteil des Bindegewebes sowie der Grundsubstanz der Knochen und Knorpel . . . Kollagen selbst ist kaum zu isolieren und wenig bekannt" (Oppenheim, Grundriß der Bioch. 1912, S. 179f.). Und der Restbestand des kollagenen Bindegewebes? Wie denn, wenn dieser, wie doch sehr viele annahmen (s. a. Hueck), gerade die eigentliche homogene Grundsubstanz der Faser, d. h. die Grundfaser selbst ist, und das Kollagen die Imprägnierung der einen Art Bindegewebe? Warum sollen wir uns in der Histologie denn nicht endlich auch die vorsichtigen und sachlich nichts präjudizierenden Definitionen zu eigen machen, wie sie in den einschlägigen biochemischen Büchern und Arbeiten gegeben sind[1])?

Ich meine, all die Meinungsverschiedenheiten kranken daran, daß man nicht versucht hat, losgelöst von der Einzelmeinung die differenten Ansichten über das embryonale Fasersystem (spongioplasmatisches Netzwerk Rohde, embryonales Stützgewebe Szilly) genetisch von einem gemeinsamen Gesichtspunkte aus zu betrachten. An diesem embryonalen Fasersystem zweifelt wohl niemand mehr; es ist wohl nach aller Meinung sowohl in allen Teilen der noch nicht in eigentliche Keimblätter differenzierten Kugel von Protoplasma und Kernen vorhanden, als auch, nach Trennung der sog. Keimblätter, zwischen Kernen und

[1]) Siehe dazu auch W. Hueck, Über das Mesenchym. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 66. — O. Ranke, Zur Theorie mesenchymaler Differenzierungs- und Imprägnationsvorgänge unter normalen und pathologischen Bedingungen. Sitzungsber. der Heidelberg. Ak. d. W., math.-nat. Klasse Abtlg. B. Biolog. Wissenschaft Jahrg. 1914, 2. Abhandlung. C. Winters Buchhandlg, Heidelberg.



Protoplasma der Keimblätter ebenso wie in der die Keimblätter trennenden protoplasmatischen Masse überall nachweisbar.

Mit der Differenzierung der sog. Keimblätter bildet sich ja nun ein eigenes „Gewebe", das sog. Mesenchym, und es ist nun der Streit, ob dieses Mesenchym in direkte Beziehungen zu diesem Fasersystem tritt, ob diese und die neu hinzugekommenen Fasern selbständig bleibend sich immer wieder aus sich selbst, d. h. ihrem zugehörigen Protoplasma bilden oder biologisch abhängig werden von den einwandernden Mesenchymzellen bzw. Mesenchymkernen, oder ob dieses Fasersystem nicht von vornherein ein Abkömmling ist von Lebenseinheiten, die wir nachher als Mutterzellen des Mesenchyms unterscheiden lernen. Ich glaube das letztere.

Gewiß besteht die Möglichkeit, anzunehmen, daß ähnlich wie bei Gallerten auch im Protoplasmaklumpen bei fortschreitender Eiteilung zunächst komplizierte Netze ausgeschieden werden, die ihm wie einer Gallerte Halt und Elastizität geben. Wer sich trotz recht vieler biologischer Bedenken auf diesen Standpunkt stellen will, den wird man sachlich auf Grund unserer geringen biologischen Kenntnisse nicht widerlegen können. Einfacher wird dadurch aber keineswegs unsere Vorstellung.

Das Ideal unserer Technik ist, Wege zu finden, die in der Kohle und anderen Dingen gegebene Energieaufspeicherung restlos auszunutzen. Was dieser Erfolg bedeuten würde, weiß jeder aus den errechneten schwindelnden Energiemengen, die in einem Gramm Steinkohle schlummern. Wie die lebendigen Bausteine unseres Körpers, die Kerne mit ihrem Protoplasma darum, spielend leicht uns unerreichbare Energieumsetzungen bewirken, Eiweiße, Fette usw. bis zum letzten Atomkomplex aufspalten und dann wieder zu neuen hochkomplizierten Gebilden vereinigen, so dürfen wir auch wohl voraussetzen, daß dort in der Dotterkugel, wo es heißt, in kürzester Zeit aus kleinstem Anfange ein kompliziertes Wesen zu bilden, die gespeicherte Energiemenge und die zu ihrer Auslösung aufgespeicherten Kräfte noch potenzierter sind als dann, wenn die Differenzierung bereits eingetreten ist.

Bei manchen Lebewesen bleibt diese Kraft als unbegrenzte Regenerationsfähigkeit ja erhalten, bei den meisten dagegen ist mit der „Spezialisierung" bis auf die nötige physiologische Ergänzungsfähigkeit die Regenerierfähigkeit verloren gegangen. Mir persönlich würde, weil biologisch einheitlicher, die Annahme näherliegender und einleuchtender sein, daß gewisse Kerne, die später zu den uns erkennbaren Mutterzellen der Stützsubstanzen werden, schon von Anfang an in dem Protoplasmakernhaufen, vor der Sonderung in sog. Keimblätter, bereits Aktivatoren und Regulatoren für das Entstehen und Vergehen eines Halt und Schutz verleihenden Fasernetzwerkes sind. Mit der fortschreitenden Sonderung der Körpergewebe gewinnen natürlich auch die aus ihnen hervor-



gehenden Tochterkerne Spezifität, und aus dem ursprünglich wohl einheitlichen Fasersystem wird verschieden geartetes Bindegewebe, Knochen, Knorpel usw. Diese Unterschiede sind natürlich nur noch generell, genau so, wie aus einem Teil der Zellen des Entoderms die Leberzellen, aus einem anderen der Magendarmkanal wird.

Denn aus einer Eizelle und Teilen des Samenfadens wird das komplizierteste Lebewesen; in ihr schlummert alle spätere Differenzierung bzw. Spezifizierung. Wie das zustande kommt, ist uns wohl noch für lange verborgen. Wir erkennen sie erst an späten, groben Veränderungen, wenn die Zerlegung in Einzelbausteine weit vorgeschritten ist, und wir stellen dann fest, daß aus diesem Abschnitt der sog. Keimblätter dies, aus jenem das entsteht.

Da Stützgewebe in des Wortes weitester Bedeutung wie im embryonalen Protoplasmakernhaufen in allen Teilen des werdenden Organismus sein muß, so ist sinngemäß das Natürlichste, daß auch bei der Anlage die Mutterzellen überall „gleichmäßig" (d. h. biologischen Anforderungen entsprechend) verteilt sein müssen. Das kann evtl. so sein, daß sich Zentren bilden, von denen aus bei Bildung der Organe solche Mutterzellen in die Organanlage einwachsen und dort Keimzentren für das entsprechende Stützgewebe werden. Oder aber, wie sie im embryonalen Protoplasmazellhaufen allenthalben diffus verteilt vorhanden gewesen sind, so werden sie auch nach Trennung in sog. Keimblätter zu einem Teil im Keimblatt verbleiben und dort ein spezifisch differenziertes Fasersystem erzeugen, zum andern aus dem Keimblatt in den werdenden Raum zwischen den Keimblättern auswandern und so an ihrem Anfangsprinzip festhalten — gemäß der Notwendigkeit der Stützgewebe, eben allenthalben vorhanden zu sein — und für Stützgewebe sorgen.

Es wird zur Zeit kaum zu entscheiden sein, ob die bei Beginn der Trennung der Zellsyncytien in Keimblätter von einem Keimblatt zum andern ziehenden „Protoplasmafäden" Ausläufer von mesenchymalen Zellen sind oder nicht. Am einleuchtendsten ist es wohl. Sobald diese Ausläufer durch die zunehmende Entfernung der Keimblätter voneinander ihrer Aufgabe, dem Ganzen Halt zu geben, nicht mehr genügen, wandern dann Kerne mit oder ohne umgebendes Protoplasma aus dem „Keimblatt" in den Zwischenraum ein (was ja allgemein beobachtet und als eigentliche Bildung des Mesenchyms betrachtet wird) und bilden dann hier das mesenchymale Fasernetz usw. (siehe dazu ausführlich Hueck a. a. O.).

Je höher differenziert ein Organismus wird, desto selbständiger und spezifischer werden alle seine Teile, und während bei niederen Tiergattungen das Hautepithel wohl kaum gleiche Leistungen aufzuweisen haben wird wie das Deckepithel der Haut des Menschen und der



höheren Wirbeltiere und daher die Trennung zwischen Deckepithel und subepithelialem Bindegewebe biologisch weniger scharf sein wird, teilweise wohl überhaupt fehlt, so ist anzunehmen, daß das Fasersystem im Hautepithel solcher hochdifferenzierten Individuen sehr früh seine biologische Selbständigkeit erhält, und daß seine Mutterzellen, d. h. die in der Epithelanlage genau wie im Keimblatt überhaupt von Anfang an vorhandenen Mesenchymzellen, genau dieselbe Selbständigkeit und spezifische Differenzierung gegenüber den andern Fasern liefernden Mesenchymzellen gewinnen, und daß damit das „Hautepithel" ein vom subepithelialen Bindegewebe abgetrenntes selbständiges Gebilde, ein gesondertes Organ wird.

Als die Mutterzellen dieses Epithelfasersystems sehe ich, wie ich früher (Beitrag II u. III) ausgeführt habe, die in der Basalzellreihe vorhandenen, zahlreichen mit Dendriten versehenen Zellen an.

Auf die Autorität von O. Hertwig (Allgem. Biologie 1921) gestützt, hatte ich angenommen, daß das Mesenchym der Wirbeltiere aus dem mittleren Keimblatt stamme und daß faserbildende Mesenchymzellen in frühester Embryonalperiode in die Epithelanlage hineinwüchsen. Auf Grund meiner weiteren Studien möchte ich diesen Standpunkt aber doch als zu kompliziert verlassen und mich der Meinung derer anschließen, die von vornherein ein Vorhandensein von Mesenchym-Mutterkernen zwischen den Elementen aller drei Keimblätter annehmen.

Wenn man die Genese der Stützsubstanzen von dem oben skizzierten Gesichtswinkel aus betrachtet, wird m. E. jede Kompliziertheit verschwinden, und wenn wir somit die einheitliche Genese der Stützsubstanzen überhaupt anerkennen müssen, so werden wir gerechterweise auch folgern können, daß die Stützsubstanz, die in den Primitivkeimblättern in Form von Protoplasmafasern schon vorhanden ist und sich später, nach kunstvollen mechanischen Gesetzen aufgebaut, in allen Epithelien usw. wiederfindet, daß diese Protoplasmafaserung, die sich ja nachgewiesenermaßen um die sog. Zellgrenzen nicht im geringsten kümmert, also ein selbständiges Etwas darstellt, denselben Mutterzellen des Stützgewebes ihren Ursprung verdankt, also mesenchymal ist. Ob nun schließlich aus dem Stützsubstanzmuttergewebe kollagenes oder elastisches Gewebe, Knochen, Knorpel, sog. Protoplasmafasern oder sonst ein Stützgewebe hervorgeht, hängt, wie gesagt, m. E. nicht von der Faserung selbst, sondern von der für uns noch unerforschbaren, sich entwickelnden Spezifität des Zellkernprotoplasmas ab, Lebensaktivierungen, die in ihrer Mannigfaltigkeit wohl kaum der uns wahrnehmbaren Tätigkeit der Gehirnzellen nachstehen.

Die Umstellungen eines tiefstehenden Organismus nach schwerer Verstümmelung bis zur vollständigen Regeneration, die restlose Er-



gänzung der physiologisch immer wieder aufs neue zugrunde gehenden Gewebselemente, das Sichaufeinandereinstellen aller Organteile in gesunden und kranken Tagen, die Abwehrmaßnahmen der Bausteine des Organismus gegen Krankheitserreger usw. sind so große Wunder und dokumentieren uns ein so „sinngemäßes" Handeln, daß wir getrost auch in der Frage der Stützsubstanzen die genetische Einheitlichkeit und die lückenlose Entstehung aus einer Urform als das Zweckmäßigste voraussetzen dürfen — auch wenn unsere kümmerliche färberische Differenzierbarkeit und unsere mikroskopische Analyse jämmerlich versagt. Wissen wir doch, daß allein Entionisierung Stillstand aktiver Lebenstätigkeit bedeuten kann, daß Kern und Protoplasma abgestorben sein können, auch wenn wir färberisch und mikroskopisch nicht das geringste daran finden.

Auch O. Ranke hat in seiner Arbeit „Zur Theorie mesenchymaler Differenzierungs- und Imprägnationsvorgänge unter normalen und pathologischen Bedingungen" versucht, diesen Verhältnissen, dem Entstehen der ganzen Bindesubstanzen aus einem embryonalen Mesenchymnetz gerecht zu werden, und hat in geistvoller Weise die biologische Weiterentwicklung dieser sog. „Mesenchymfibrillen bzw. Silberfibrillen" zu besonders differenzierten Fibrillen durch Entoplasma - Ektoplasma - Differenzierung, chemische Differenzierungs- (oder Imprägnations-)Vorgänge und Desimprägnations- (oder Resorptions-)Vorgänge beschrieben. So faßt er auch kollagene und elastische Fasern als Imprägnierungsvorgang des gegebenen primitiven Fasersystems (seiner morphotischen Differenzierungsprodukte der Urfibrille) auf.

Vor allem wichtig für meine Ausführungen erscheint es mir aber, daß er alle Faserung als aus einem undifferenzierten Urnetz hervorgegangen ansieht, daß alle Differenzierung nur von spezifischer Kerntätigkeit abhängt und daß diese Spezifität der Imprägnierung jederzeit vom lebenden Organismus geändert, vielleicht auch über den undifferenzierten Zustand herüber von einem Extrem ins andere geführt werden kann, daß er also damit den genetischen Zusammenhang all dieser mesenchymalen Faserung als in der Grundanlage einheitlich, wie ich sage, bindegewebig ansieht. Das beweisen die Ausführungen Rankes auf S. 10 genannter Arbeit, wo er wörtlich ausführt: „Als eine vierte Kategorie der im Mesenchymalnetze sich vollziehenden Prozesse wurden oben die Desimprägnations- oder Resorptionsvorgänge genannt. Sie dürften bei allen jenen embryonalen und pathologischen Prozessen ihre Wirkung entfalten, bei denen es zu Umformungen vorher gebildeter Strukturen kommt (Umbildungen von Knorpel in Knochen, von Knochen in Bindegewebe, von „elastischen" Lamellen in „kollagenes" Bindegewebe u. dgl.).

Ich habe die Protoplasmafasern des Epithels der Haut des Menschen und einiger Tiere dem Bindegewebe im weitesten Sinne gleichgestellt und sie mesenchymal (bindegewebig) genannt. Man hat an dem Namen hier und da Anstoß genommen, da man im allgemeinen unter Bindegewebe „kollagenes" Bindegewebe verstünde. Dieser Name Kollagen ist, wie ich schon sagte, ein Unglück und ist, soweit mir bekannt, von einer ganzen Reihe von Autoren als ganz unzweckmäßig abgelehnt worden. Heute, wo wir in der Biologie und den biochemischen und biophysikalischen Lebensvorgängen doch wenigstens etwas klarer sehen, haben doch eigentlich, wie ich schon oben sagte, so grobe Vorstellungen der Vereinheitlichung wie „Leimgeben beim Kochen" keinen Platz mehr.

So sagt auch Ranke sehr treffend an gleicher Stelle S. 9/10: „Den bisher besprochenen, in ihren Einzelheiten noch eine Fülle von Rätseln darbietenden Imprägnierungsvorgängen an Fibrillen und Lamellen, wie sie bei der Genese und Pathologie der Bindegewebsstrukturen im engeren Sinne zur Beobachtung kommen, stehen jene noch weit komplizierteren Prozesse gegenüber, die in der Genese vom Knorpel, Knochen, Zahnbein eine so wichtige Rolle spielen, deren wesentliche Bedeutung aber wohl auch in Imprägnationsvorgängen an den Mesenchymfibrillen einerseits, den ento- und ektoplasmatischen Interfibrillärsubstanzen andererseits zu suchen ist ... Wie weit wir noch von einem Verständnis dieser Bildungen entfernt sind, erhellt schon aus der Tatsache, daß nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob hier die durch gleiche Farbreaktionen mit den imprägnierenden Substanzen ausgezeichneten ... Stoffe mit jenen chemisch identisch sind, oder ob sie nur diese eine Farbreaktion mit ihnen gemeinsam haben."

Wir wollen hier doch wie Ranke ehrlich sagen, daß wir Näheres über die Art ihrer Imprägnation nicht wissen und daß z. Z. jede chemische Spekulation in dieser Richtung genau so in der Luft hängt wie Unnas Annahme, die Protoplasmafaserung zusammen mit seiner sog. äußeren Hülle der Hornzelle bestände aus einem besonderen Keratin, dem sog. Keratin A. Wo dieses Keratin A in diesen Fasern beginnt, gibt er nicht an; man kann aber sehr gut an den nach seiner zur Färbung der Stachelzellen angegebenen Methode sehen, daß der Biochemismus der Fasern nach der Basalzellreihe zu ein erheblich anderer ist als nach der Außenseite zu; doch darüber an anderer Stelle. Wir können — auch wenn es sehr ketzerisch klingt — wohl getrost sagen, daß es nach allem bei der Fragestellung: „Ist die Protoplasmafaserung des Hautepithels ektodermal, also Abkömmling der ektodermalen ‚Epithelzellen' oder mesenchymal (bindegewebig)?" total gleichgültig ist, wie es im Strat. basilare, wie im Strat. spinosum, wie im Strat. corneum biochemisch imprägniert ist; jedenfalls kommen wir betreffs dieser Protoplasmafaserung mit einer groben, auf unzureichende biochemische Möglichkeiten gestützten empirischen Betrachtungsweise keinen Schritt weiter. Man sollte es auch vermeiden, aus Ergebnissen an totem, gehärtetem und dann noch besonders präpariertem Material,



wie Unna es tut, weitgehende biochemische Schlüsse zu ziehen. Im übrigen möchte ich Unna gerade betreffs der „so gut begründeten Keimblattlehre“ auf die angegebenen Arbeiten von Rohde, Ranke und Szilly verweisen.

Ich möchte glauben, daß die Genese des Haares, mit seiner, an kein kompliziertes Epithelgebäude gebundenen Faserkonstruktion und seiner Imprägnierung, uns als bestes, weil vereinfachtes Paradigma für die Entstehung der Epithelfaserung gelten kann. Auf engstem Raum können wir hier m. E. einwandfrei verfolgen, wie aus den großen mesenchymalen Mutterzellen das Fasersystem gebildet wird und wie entsprechend allen sonstigen Organanlagen spezifisch eingestellte Kerne in das Fasersystem einwandern, in ihm verankert werden und nun sekundär dieses Fasersystem biochemisch durch Imprägnierung zu einem sog. spezifischen Gewebe (hier dem Haar) umwandeln. Genau so werden wohl auch die Leber-, Milz- und andere Organzellen ihrem Bindegewebe einen besonderen Stempel aufdrücken, so daß ein biologischer Ausgleich zwischen Protoplasma mit Kern und Stützsubstanz allenthalben stattfindet.

Ich gebe hier einen Deutungsversuch in diesem recht verworrenen Kapitel und bin mir des Intuitiven dieses Versuches vollkommen bewußt. Und doch glaube ich — nach reiflicher Überlegung —, daß die objektiven Befunde, die ich erhoben habe, zusammengehalten mit dem, was als objektives Material andere Forscher zusammengetragen haben, ein tragbares Fundament erbauen läßt für eine einheitliche Bewertung der fibrillären Stützsubstanzen im allgemeinen und für eine Angliederung des Epithelfasersystems an das Bindegewebe im besonderen, wobei „Bindegewebe“ der indifferente Ausdruck sein soll für das aus dem primitiven mesenchymalen Fasersystem hervorgehende fibrilläre, den ganzen Körper in allen seinen Teilen (die Glia sei ausgenommen) durchsetzende, „verbindende“ Gewebe.

Auf die Ansichten über die Bildung der Fibrillen des Bindegewebes aus dem embryonalen netzförmigen Protoplasmasyncytium bin ich absichtlich nicht näher eingegangen. Das hätte zu weit geführt. Es kam mir hier lediglich darauf an, soweit das überhaupt möglich ist, die genetische Zusammengehörigkeit der Protoplasmafasern des Hautepithels mit dem übrigen Bindegewebe im weitesten Sinn darzutun. Betreffs aller Spezialfragen über die Bildungsart und die Bildungsstätte des fibrillären Stützgewebes, insonderheit der Bindegewebsfasern, verweise ich auf die oben zitierte Arbeit Huecks, mit dessen Ansichten ich in fast allen wesentlichen Punkten übereinstimme.

Gibt es eine spezifisch dysmenorrhoische Hauterkrankung?

Von

Dr. F. Wirz,

Assistenzarzt.

(Aus der Dermatologischen Universitäts-Poliklinik in München [Vorstand: Prof. Dr. R. v. Zumbusch].)

(Eingegangen am 15. April 1921.)

Über Menstrualexantheme hat Opel im Jahre 1908 berichtet und über 70 Autoren angeführt, darunter Virchow, Hebra, Kaposi, Mracek, Pick, die außer ihm derartige Krankheitsbilder veröffentlicht hatten. An Hautefflorescenzen waren angetroffen worden: Erytheme umschriebener und diffuser Art, Erythema nodosum, Erythema papulatum, Ekzem, seröse und hämorrhagische Exsudationen, Pruritus, Urticaria, Ödem, Herpes (dieser am häufigsten), Lichen, Akne, Folliculitis, Erysipel, Rosenbach-Dermatitis, Chromidrose, Haemathidrose, Ekchymosen und Pigmentationen. Alle diese Erscheinungen seien mit einer gewissen Regelmäßigkeit kurz vor, während oder nach dem normalen (Hebra) oder pathologischen Ablauf der Menstruation und zum Teil auch während der Schwangerschaft aufgetreten; bei vielen war strenge Symmetrie beobachtet worden (Freund, Schwing). Den Autoren jener Zeit hatte der Zusammenhang zwischen den Sexualorganen und diesen krankhaften Hauterscheinungen genau so unabweisbar geschienen wie die Abhängigkeit sekundärer Geschlechtsmerkmale des Hautorgans von der gehörigen Entwicklung des Geschlechtsorgans. Man hatte geglaubt (Hebra, Stiller, Schramm, Wagner u. a.), daß die Ausschläge reflektorisch ausgelöst würden und hatte sich bei dieser Auffassung gestützt auf die von Massalonga nachgewiesenen Phänomene vasomotorischer Veränderungen der Nasenschleimhaut, die mit der Periode einhergehen, der Steigerung des Geruchsinnes, der Schwellung der Corpora cavernosa der Nase, der vikariierenden Nasenblutungen; in diesem Sinne wurden auch die von Fliess bei Nasengalvanokaustik verursachten Aborte gedeutet. Schließlich veranlaßte das auffallend häufige Vorkommen dieser Menstruationsexantheme bei neuropathischen Individuen die Mehrzahl der älteren Autoren ihre Entstehung einer nervösen Störung, dem, was Kreibich später „reflektorische Angioneurose“ nannte, zuzuschreiben, während andere wenige Autoren Unregelmäßigkeiten der seit Goltz Versuchen anerkannten inneren Sekretion verantwortlich machten, einzelne auch an eine vikariierende Menstruation der Haut, die nach Neusser ein blutbereitendes Organ sei, glaubten.

1912, also vier Jahre nach dem Referat Opels, veröffentlichten Matzenauer und Polland einen „Beitrag zur Kreibichschen Anginoneurosenfrage“ und stellten auf Grund einer von ihnen beobachteten Hautaffektion den Typ der „Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica“ als Krankheitsbild sui generis auf. Sie gaben an, daß es sich hierbei um eine „idiopathische, bisher noch nicht genügend beobachtete und beschriebene Krankheit handelte, die in jeder Beziehung einen wohl charakterisierten typischen Verlauf aufweise und deren Sonderstellung



auch durch die wahrscheinliche Ätiologie berechtigt erscheine". Diese neue eigenartige Dermatose charakterisiere sich, so heißt es in den Schlußsätzen der Autoren, „durch eigenartige spontane meist an symmetrischen Stellen auftretende Entzündungserscheinungen in chronischen Nachschüben, die teils als Erythem und urticarielles Ödem, meist jedoch in Form einer nässenden Dermatitis, seltener unter dem Bilde der spontanen Hautnekrose in Erscheinung treten... Diese Veränderungen fanden sich immer nur bei dysmenorrhoischen Frauen und beruhen auf einer Allgemeinerkrankung, höchstwahrscheinlich bedingt durch toxische Stoffwechselprodukte infolge Funktionsausfall des Follikelapparates der Keimdrüsen". Hinsichtlich der Pathogenese gab in einer späteren Veröffentlichung Polland der Meinung Ausdruck, daß die Hautaffektion im Wesen mit einer entzündlichen Schädigung der Blutgefäße ihren Anfang nehme und daß der weitere Verlauf des Prozesses deutlich seine Abhängigkeit von der Störung der Zirkulation resp. Zerstörung der Blutgefäße erkennen ließe. Mit den letzten Arbeiten über diese Dermatose glaubt Polland den Nachweis für die rein toxisch-hämatogene Ätiologie mittels der Abderhaldenschen Reaktion erbracht zu haben.

So bestimmt nun und eindeutig die Entdeckung dieser neuen Krankheit zu sein scheint, so ist es auffallend, daß seit Matzenauers und Pollands erster Veröffentlichung bis heute nur 21 Fälle dieser Art bei der ungeheuer großen Zahl der Dysmenorrhöen bekannt geworden sind und noch sonderbarer dürfte der Umstand sein, daß nahezu alle Fälle der Grazer Klinik entstammen. Dabei glaubte Polland bei der ersten Veröffentlichung 1913 auf einen von anderer Seite (Friedeberg) beschriebenen typischen Fall hin, daß diesem sicherlich noch genug andere folgen würden, sah sich aber 1917 zu der Feststellung veranlaßt, daß die Krankheit doch wohl zu den selteneren gehöre. Die Auseinandersetzungen über die Befunde von Matzenauer und Polland blieben demgemäß beschränkt und erstreckten sich einesteils auf die allerdings gänzlich unberechtigte und unbegründete Anzweiflung der „Spontaneität" dieser Krankheit durch Brauer und Rasch, andererseits auf das vor allem von Kreibich heftig umstrittene Kapitel der toxisch-hämatogenen Pathogenese.

Über diese beiden Streitfragen pathophysiologischen Geschehens hinaus dürfte die Sonderstellung, die Matzenauer-Polland ihrer Dermatose einräumen wollen, von derartiger Tragweite für die Zukunft klinischer Einteilung in der Dermatologie, wie für unsere Wertschätzung vermeintlich spezifischer Ursachen für die Spezifität von Hauterscheinungen sein, daß es unbedingt nötig ist, alle für die Diagnose der Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica etwa in Frage kommenden Fälle bekanntzugeben und zur weitesten Diskussion zu stellen.

In diesem Sinne berichte ich über eine Patientin, die seit November 1920 in Behandlung der Dermatologischen Universitätspoliklinik steht:

Die Bankbeamtin E. A. wurde vom Vertrauensarzt einer Bank, an der sie Stellung nehmen wollte, wegen Verdachts auf eine Geschlechtskrankheit zur Untersuchung geschickt. Sie gab an, an einem Ausschlag auf der Brust zu leiden, der indes belanglos sei; eine Geschlechtskrankheit sei gänzlich ausgeschlossen; einen Arzt



habe sie deswegen nie aufgesucht und tue es auch nur, um bei der Bank angestellt werden zu können.

Anamnestisch war zu erfahren, daß die Pat. stets gesund gewesen sei und mit 13 Jahren erstmalig menstruiert habe. Die Menstruation sei die ersten Jahre regelmäßig eingetroffen, habe vier Tage gedauert und sei ohne Beschwerden verlaufen. Mit 15 Jahren sei die Regel zweimal ausgeblieben, Pat. glaubt des Schwimmens wegen. Mit 17 Jahren habe sie erstmalig einen Hautausschlag auf der Brust und an den Armen bemerkt; damals seien rote, etwas erhabene Flecken bis zu Linsengröße aufgetreten, die nicht oder nur wenig gejuckt und auch nicht geblutet hätten; diese seien nach ein paar Tagen stets wieder verschwunden, um nach geraumer Zeit erneut aufzutreten. An eine gewisse Regel im Erscheinen oder ein Zusammentreffen mit der menstruellen Periode könne sie sich, was jene ersten Jahre angeht, nicht erinnern; sie glaube vielmehr, daß die Hauterscheinungen damals öfter als die Menstruation und unabhängig von dieser aufgetreten seien. Erst in den letzten Jahren habe sich ein Zusammentreffen der beiden Erscheinungen allmählich herausgebildet und sei seit den letzten 4 Monaten ganz konstant. Die Periode sei seit $1^1/_2$ Jahren mit starken Unterleibsschmerzen verbunden, dauere nur immer 1—2 Tage bei sehr geringer Blutung. Im Verlauf oder 1—2 Tage nach solcher Periode pflegten dann gewöhnlich über Nacht die Hauterscheinungen aufzutreten. Sie werde in der Frühe wach mit blutigem Hemd, ohne Schmerzen verspürt zu haben. Jucken trete selten und da nur in geringem Maße auf. Die „Geschwüre" pflegten nach ein paar Tagen zu verheilen und Narben zu hinterlassen.

29. XI. 20. Befund: Beide Brüste der sehr großen und ziemlich fettleibigen Patientin sind bunt übersät mit Efflorescenzen verschiedener Art: Man sieht Erythemflecke, meist hellrot, seltener livid rot, flach und erhaben; Urticariaquaddeln teils gewöhnlicher Art, teils mit kleinen Serumbläschen und Krüstchen bedeckt; weiße oder blau-rötliche Narben, die zumeist in der Mitte einen erweiterten, zum Teil dunkel verfärbten Follikel aufweisen; am auffallendsten aber sind die mit zentralen braunen, blutig-roten oder schwarzen Schorfen bedeckten, leicht kraterförmigen Papeln und urticariell erhabene Efflorescenzen, deren Zentrum eingesunken, unter deren Epidermis manchmal bereits eine bräunliche Nekrose durchschimmert oder denen ein brauner bis schwarzer Schorf so fest anhaftet, daß er nur gewaltsam und eine Blutung hinterlassend, entfernt werden kann; die Form der zentralen Nekrose ist meist rund, zum Teil zackig; alle diese Gebilde sind nahezu linsengroß und gleichmäßig verstreut. Es überwiegen die flachen und erhabenen Erythemflecke; intakte Haut ist in ihrem Bereich kaum noch zu erkennen; der Randübergang zur gesunden Haut entspricht der Halbkreisform der Brüste und vollzieht sich allmählich nach der Art eines Ekzems, d. h. vereinzelte Efflorescenzen stehen etwas außerhalb des eigentlichen Herdes. Kratzeffekte, Streifengebilde sind nicht vorhanden. An den Streckenseiten der Arme, besonders rechts, finden sich verstreut einzelne Efflorescenzen, teils vom Charakter einer Prurigo und teils dem eines Lichen urticatus. Haut und Schleimhäute des übrigen Körpers weisen nichts Krankhaftes auf.

Die gynäkologische Untersuchung (Abteilung Prof. Polano) ergibt außer kleinem infantilen Uterus nichts Pathologisches.

Die Nervenuntersuchung (Abtlg. Prof. v. Malaisé) ergibt: Reflexe normal, nur Würgreflex fehlt. Lidflattern. Kein abnormer Dermographismus, auch sonst keine größeren vasomotorischen Störungen. Psychisch: Neigung zu reaktiven Depressionen.

Therapie: Calcium lacticum, Ovarintabletten.

Verlauf: 2. XII. Keine frischen Efflorescenzen, Nekrosen und Schorfe der alten zum Teil abgefallenen, an ihren Stellen rötliche, zarte Narben. Die Urti-



caria-Efflorescenzen sind zum Teil verschwunden, zum Teil noch wenig erhaben, jedoch nicht mehr entzündlich hellrot, sondern mehr livid, desgleichen noch einige Erythemflecke.

13. XII.: Auf jeder Mamma nur noch einige Schorfe, im übrigen alles Narben verschiedenen Alters, zwischen denen jetzt normale Haut sichtbar ist.

27. XII.: Status idem.

30. XII.: 2 Tage Menses mit starken Unterleibs- und Kreuzschmerzen. Brust: Bild wie bei Aufnahme. Im Verlauf einer Stunde ist das spontane Auftreten mehrerer neuer Efflorescenzen von Erythem- und Urticariacharakter zu beobachten. Auch heute sind, wie bei der ersten Untersuchung, Urticariapapeln mit zentraler Einsenkung und subepidermidaler Nekrose und follikulärer Schorfbildung zu sehen.

11. I. 21: Hauterscheinungen bis auf Narben nahezu verschwunden, Pat. erhält Thyreoidintabletten.

Im weiteren Verlauf (Beobachtung bis Ende März 1921) trat eine Besserung der dysmenorrhoischen Beschwerden insoweit ein, als die Menses statt wie bisher nur 1—2 Tage nunmehr 3—4 Tage dauerten und weniger schmerzhaft waren. Die Hauterscheinungen blieben nach wie vor in gleicher Art und Stärke als Begleiter der Menstruation.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich im Falle E. A. um eine Dermatose von erythematösem, exsudativem, urticariellem und gangränösem Charakter bei einem dysmenorrhoischen Individuum handelt, die mit der Menstruation gemeinsam periodisch auftritt. Trotz der an Identität grenzenden Ähnlichkeit mit den Pollandschen Fällen erscheint es mir bedenklich, diesem Krankheitsbild die Matzenauer-Pollandsche Bezeichnung zu geben. Das Krankheitsbild entspricht nämlich auch dem, was Chvostek als neurotische Gangrän geschildert und u. a. auch in Zusammenhang mit den Menstruationsvorgängen gebracht hat. Als das maßgebendste Symptom dieser multiplen neurotischen Hautgangrän gab Chvostek das unvermittelte Auftreten zahlreicher Herde an. Neumann beschrieb bereits eingehend die Verschorfung und Renaut führte einen Fall an, einen Mann mit 22 Jahren, bei dem diese multiple Gangrän sogar streng periodisch „de trois mois en trois mois“ auftrat. Renaut prägte die Bezeichnung „Urticaire gangreneuse“; Doutrelepont, Langster haben ähnliche Fälle beschrieben. Janovsky-Mourek konstatierte eine Entzündung der tieferen Hautschichten beginnend als Perifolliculitis, die durch Lymphspalten-Erweiterung und Ödem besonders der Pars reticularis zur Nekrose der Hautschichten führe. Von Kaposi stammt erstmalig die von Polland wiederholte Beobachtung, daß bei dieser Krankheit die Nekrose als ein Infarkt in der Haut beginne, und daß durch die intakte Epidermis die nekrotischen tieferen Teile durchschimmern. Chvostek spricht der multiplen neurotischen Gangrän die Eigenart als Krankheit wie die Spezifität ab und stellt sie als einen Symptomenkomplex dar, der hauptsächlich bei Störungen irgendwelcher Körperfunktionen, im besonderen aber bei Hysterischen und nervös belasteten Individuen zu



beobachten sei. Kreibich hat 3 Jahre vor der Matzenauer-Pollandschen Veröffentlichung insbesondere auf den Zusammenhang der neurotischen Gangrän mit Organveränderungen z. B. nach Ovariotomie hingewiesen. Auf Grund der klinischen Darstellung Pollands hat der gleiche Autor die Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica als einen Zoster miliaris confluens im Sinne Kaposis, zum Typ der Hautgangrän gehörig, angesprochen. Polland gibt nun selbst die „nahe Verwandtschaft" seiner Dermatose mit den Angioneurosen, der neurotischen Gangrän usw. zu, will aber eine Sonderstellung seines Symptomenkomplexes, weil dieser „ein immer in gleicher Weise wiederkehrendes Krankheitsbild darstelle". Der Einheitlichkeit des klinischen Bildes in diesem strengen Sinne werden jedoch Pollands eigene Fälle nicht sämtlich gerecht.

Nur einige Beispiele seien angeführt: In Fall 1 und 5 werden Blasen beobachtet bis Haselnußgröße, während es in anderen Fällen bei Urticaria-Efflorescenzen bleibt. In Fall 9 fanden sich Geschwüre; die Affektion sah aus, daß man „auf den ersten Blick an Lues denken" könnte. Fall 10 weist einseitige „nässende Stellen" auf, weder Symmetrie noch Nekrosen. Fall 16 zeigt ein exsudatives Erythem ohne Substanzverluste und ohne Nekrosen. Polland nennt den Fall dennoch „sogar einen sehr typischen". Hinsichtlich der Notwendigkeit der Symmetrie, deren Bedeutsamkeit bei der Matzenauer-Pollandschen Namensgebung der Krankheit außer Frage stehen sollte, gibt Polland in seiner vorletzten Arbeit selbst an, daß „ein strenges Einhalten der Symmetrie durchaus nicht die unerläßliche Bedingung für die Diagnose" sei; eine gleichzeitige oder in kurzen Zwischenräumen erfolgende Symmetrie dürfe man „keinesfalls" fordern. Natürlich ist sich auch Polland dieser Unterschiede in der formalen Symptomatologie seiner Dermatose bewußt, er hält diese jedoch nur für Intensitätsunterschiede, als deren Ursache er gleich in einem Falle (12) einen geringeren Grad von Dysmenorrhöe angibt.

An späterer Stelle soll auf diese rein hypothetische ätiologische Begründung der Abhängigkeit der Hauterscheinungen von der Intensität des schädigenden Agens eingegangen werden. Hier sei festgestellt: eine derart vielseitige Kombination zahlreicher Krankheitsformen, deren jede einen als klinisch einheitlich charakterisierten Typ darstellt und als solcher bei unspezifischer Ätiologie allgemein anerkannt worden ist, berechtigt nicht mit einigen wenigen ausgesuchten Fällen aus der großen Gruppe menstrueller und dysmenorrhoischer Dermatosen einen eigenen Krankheitstyp aufzustellen! Damit würde einerseits die klinisch selbständige Form einer Urticaria, eines Herpes, ob sie nun bei einer Dysmenorrhöe oder einer Darmtoxikose auftreten, vernichtet; andererseits würden alle die übrigen Dermatosen des gleichen dysmenorrhoischen Charakters (siehe Opel!) ihres Namens beraubt. Selbst wenn es unter den zahllosen menstruellen und dysmenorrhoischen Dermatosen eine Reihe gibt, die bis zur endlichen Gangrän eine bestimmte klinische Entwicklung vom Erythem über Urticaria oder Herpes auch in symmetrischer Form durchmachen, so ist das kein Beweis für die Spezifität

einer dysmenorrhoischen Dermatose, denn diese Entwicklung, z. T. die Symmetrie und sogar eine Periodizität (Fall Renaut) wird auch bei den auf anderer Ursache beruhenden Gangränerkrankungen der Haut sowohl bei Männern wie bei Frauen angetroffen (s. Besnier, Kaposi, Chvostek). Mit dieser Regelmäßigkeit der Entwicklung wird nur die Einheitlichkeit jenes Krankheitstypes bewiesen, den alle obengenannten Autoren als multiple neurotische Gangrän, Herpes miliaris confluens, Urticaire gangreneuse beschrieben haben, aber das Wesen der jeweilig vorliegenden Krankheit wird damit nicht geklärt. Der klinisch neue Begriff der Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica für diese in der Hauptsache gangränöse Form würde zu Recht bestehen, wenn einerseits alle dysmenorrhoischen Dermatosen dieser Form entsprächen und wenn andererseits das Krankheitsbild dieser multiplen Gangrän nur bei Dysmenorrhöe und nicht bei zahlreichen anderen Krankheiten vorkommen würde. Beides ist indes nicht der Fall! Schon auf Grund dieser Auseinandersetzung der klinischen Verhältnisse dürfte es zweckmäßig erscheinen, die alten Bezeichnungen beizubehalten und, wie auch Kreibich vorschlägt, von einem Herpes dysmenorrhoicus, einem Lichen urticatus dysmenorrhoicus, einem Ekzema dysmenorrhoicum und schließlich von einer Gangraena dysmenorrhoica zu sprechen. Alle diese Fälle, auch solche, für die die letzte Bezeichnung zutreffen würde, sind bereits in Opels Zusammenstellung enthalten!

Hinsichtlich der Ätiologie seiner Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica glaubt Polland den Nachweis erbracht zu haben, daß es Toxine und zwar in den Körperkreislauf gelangte Abbauprodukte vom Ovarialeiweiß dysmenorrhoischer Individuen seien, die diese Hautschädigung verursachten. Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, alle Anschauungen über Hormone und Menstruation, über Toxine und Dysmenorrhöen kritisch zu würdigen; es sei nur erwähnt, daß die neuesten Auffassungen (Robert Meyer), die in der Menstruation einen pathologischen Vorgang erblicken und damit wieder an die alte Virchowsche Lehre anknüpfen, eine „abnorme Hormonbildung des ovariellen Parenchyms als nicht im geringsten wahrscheinlich“ ablehnen. Meyer erinnert an Geoffroy St. Hilaires Beobachtung der beiden zusammengewachsenen Mädchen, die bei einem durchgehenden Blutkreislauf unabhängig voneinander menstruierten. Für den normalen Ablauf der Menstruation dürfte die Frage der nervös vasomotorischen oder toxischen Entstehung hierdurch entschieden sein. Dysmenorrhoische Toxine glaubt Polland mit der Neumann-Herrmannschen Platin-Chloridreaktion und dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren nachgewiesen zu haben. Döblein und Grote haben, wie Kreibich bereits erwähnte, auf Grund einer Nachprüfung die NH-Methode als klinisch nicht verwertbar abgelehnt. Polland gibt „gern zu“, man

soll „auf diese Reaktion kein entscheidendes Gewicht legen!“ Um so mehr Bedeutung mißt Polland der Abderhaldenschen Reaktion bei. Es dürfte zwecklos sein, hier auf die große Zahl von Autoren einzugehen, die teils für, teils gegen die klinische Brauchbarkeit dieser Reaktion sind; nur eines steht fest: der Wert der A. R. ist zum mindesten umstritten. Bevor nicht die NH-Reaktion und die A-Methode die allgemeine Anerkennung beispielsweise einer Wassermann-Reaktion gefunden haben, dürften sie für die Pollandsche Behauptung von der Anwesenheit der Toxine keine Stütze geben. Zu der unbewiesenen Möglichkeit der Toxine gesellt sich eine theoretische Unwahrscheinlichkeit hinzu. Nimmt man die Anwesenheit von im Blute kreisenden Toxinen bei der Dysmenorrhöe an, so müßten diese doch bei jeder, wenigstens jeder schweren Dysmenorrhöe anzutreffen sein. Die Zahl der Hauterkrankungen bei Dysmenorrhöen ist indes um ein Unendliches kleiner, als die Zahl der Dysmenorrhöen selbst. Neue Hypothesen müßten aufgestellt werden, um zu erklären, warum in dem einen Falle kein Toxin im Blute kreist, oder warum im anderen Falle das Toxin die Haut nicht schädigt. So zwingen Géber, der letzthin auf Grund eines experimentellen Versuches bei einer an „Urticaria menstruationalis“ leidenden Frau für die toxisch-hämatogene Ätiologie dieser Krankheit eintrat, seine Kontrollversuche außer den Toxinen eine besondere Überempfindlichkeit und leichte Angreifbarkeit der Gefäße bei jener kranken Frau anzunehmen. Diesem Begriff der Überempfindlichkeit geht Géber nicht weiter nach, lehnt aber die Erklärungen von Mathes und Kreibich, die gerade hier einsetzen, ab. Des weiteren bliebe die Tatsache rätselhaft, warum bei mancher leichten Dysmenorrhöe, der nach Pollands Theorie geringe Toxinmengen entsprechen würden, eine schwere Dermatitis regelmäßig entsteht, und warum bei mancher schweren Dysmenorrhöe es jedesmal mit einem leichten Erythem, einem „Monatrösl“, wie man in München sagt, sein Bewenden hat. Und schließlich bliebe die Ätiologie der Exantheme bei normaler Menstruation überhaupt ungeklärt.

Das Problem der Herkunft der dysmenorrhoischen Exantheme ist nur im Zusammenhang mit der Frage der Menstrualexantheme zu lösen. Ebenso sind die Erscheinungen des Hautorgans bei Menstruation und Dysmenorrhöe auch nicht als alleinig dastehend, sondern als verknüpft mit denen anderer Organe zu betrachten. Mohr sah Parotisschwellungen während der Menstruation; Berchmann wies den Zusammenhang zwischen Halsinfektion und Menses nach; der Einfluß der Menstruation auf die Psyche ist bekannt; das alles veranlaßt Schröder zu der Auffassung, daß die Menstruation letzten Endes kein auf das Genitalorgan beschränkter Prozeß, sondern ein polyglandulärer sei. Daß es sich um wechselseitige Beziehungen handelt, dürfte die hypnotische Beeinflussung der

Menstruation (Kreibich) sowie eine scheinbar medikamentöse tatsächlich wohl neurotische Auslösung beweisen, die ich letzthin zu beobachten Gelegenheit hatte:

Fräulein B. M. wegen Erythema induratum Bazin seit Januar 1921 in Behandlung, erhält Neosalvarsan in Dosen von 0,15 alle 8 Tage und zwar bisher 3 Injektionen. Auf jede Einspritzung hin erfolgte Fieber bis 39°, Übelsein, Gefühl von Niedergeschlagenheit und menstruelle Blutung! Das erstemal für 3 Tage, das zweitemal für einen Tag und das drittemal, bei dem Adrenalin gleichzeitig verabfolgt wurde, für 3—4 Stunden, wobei auch die anderen Erscheinungen geringer waren. Zur Vervollständigung dieses Falles sei noch erwähnt, daß es sich um eine sonst gesunde Patientin handelt, deren Menses regelmäßig waren, bis auf eine im Orient verbrachte Zeit von 6 Jahren.

Die Erforschung der Pathogenese dürfte uns in diesem Problem weiter bringen. Polland sagt: „Da die toxischen Substanzen im Blute kreisen, liegt a priori der Annahme einer hämatogenen Entstehung der Hauteffloreseenzen nichts im Wege. . . . Die im Blut kreisenden toxischen Substanzen werden infolge der Zirkulationsbehinderung mangels eines gehörigen Blutdruckes in den feinen Gefäßverzweigungen zurückgehalten und Gefäßwandschädigungen entfalten; die entzündeten und bald verstopften Gefäße geben dann die Veranlassung zu Exsudation und Nekrose." Daß diese mehr oder weniger mechanische Erklärung durchaus unzureichend ist, mögen ein paar Fragen zeigen: Warum kommt es nur in der Haut und nicht in dem ebenso feinen Capillarsystem beispielsweise der Nieren oder des Gehirns zu Embolien bei Dysmenorrhöe? Warum betreffen die Embolien nur umschränkte Hautbezirke und da gleich eine Gruppe Hautgefäße, während die übrige Haut, die sicher noch an vielen Stellen die gleichen Gefäßverhältnisse aufweist, frei bleibt? Wie kommt es, daß die Embolien der bekannteren Arten aus Blutbestandteilen, Fett, Luft, Parenchymzellen, Gewebestückchen, Geschwulstzellen, Bakterien, Parasiten so gut wie niemals symmetrisch auftreten, während Polland diesen Modus gerade als Beweis für eine hämatogene Entstehung der Dysmenorrhöe annimmt? Im übrigen pflegen Embolien dieser Art, wenn sie einmal zufällig sich in Hautgefäßen etablieren, nicht den Symptomenkomplex aufzuweisen, für den Polland die Toxinembolien der Dysmenorrhöe verantwortlich macht. Einen Beweis für die hämatogene Entstehung der Dermatose bringt Polland nicht. Der Analogieschluß vom Erythema induratum, multiforme, nodosum, der Psoriasis, Lues usw. ist unerlaubt, solange für diese Krankheiten selbst noch nicht die Ursache ihrer Lokalisation geklärt ist. Moros Tuberkulinversuche und Kreibichs Reizexperimente dürften im Bereich dieser Fragen beweisender sein als theoretische Anschauungen! So sicher nun Polland die hämatogene Pathogenese am Schluß seiner vorletzten Arbeit vertritt, so ist es doch wichtig bemerkt zu werden, daß er an mehreren anderen Stellen der angioneuro-



tischen Auffassung Kreibichs einige Zugeständnisse macht. In der ersten Veröffentlichung von Matzenauer-Polland heißt es: „Ist es doch zweifellos, daß die Hautphänomene bei unseren Krankheitsfällen, das Erythem, das urticarielle Ödem, Aussickern von Serum und Blut aus dilatierten Gefäßen, jedenfalls nicht ohne hervorragende Beteiligung der Gefäßnerven gedacht werden können.“ Dies ist auch der Standpunkt Chvosteks in der Frage der Entstehung der multiplen neurotischen Gangrän. Heller und Schultz haben die Möglichkeit nervöser Entstehung von Hautnekrosen außer Kreibich experimentell bewiesen. Sie erzeugten bei einem suggestiblen Individuum eine partielle Hautnekrose in Hypnose; der Epitheldefekt heilte mit Narbenbildung ab. In seiner letzten Arbeit erkennt Polland an, daß es „vielleicht nicht restlos entschieden sei, ob die Affektion auf ausschließlich hämatogenen oder eher auf neurogenem Wege zustande kommt“. Wie dem auch sei, es liegt kein Grund vor, für die Entstehung der Gangraena dysmenorrhoica einen anderen Weg anzunehmen, als den, den eine Urticaria z. B. wählt und über den schließlich eine jede Entzündung gehen muß. So wird die Entscheidung über deren Wesen, sei es im Sinne der Angioneurosentheorie Kreibichs oder im Sinne der hämatogenen Auffassung Toröks, erst das letzte maßgebliche Urteil über die Pathogenese dysmenorrhoischer Hauterkrankungen bringen. Auf eine andere Überlegung sei inzwischen hingewiesen. Es wurde bereits erwähnt, daß die neuere Auffassung vom Wesen der Menstruation dahin gehe, in dieser einen pathologischen Vorgang zu erblicken, von dem unsere Urgeschlechter frei gewesen seien und der sich erst mit der Domestikation der Kulturvölker eingestellt habe; in diesem Sinne bedeute die Dysmenorrhöe keinen prinzipiellen, sondern einen graduellen Unterschied der „normalen“ Menstruation gegenüber. Des anderen wurde die Gleichheit vieler Hauterscheinungen bei Menstruation und Dysmenorrhöe festgestellt (was übrigens wieder eine Stütze für die obige Anschauung der Gynäkologen sein dürfte). Zieht man in den Kreis dieser Betrachtungen noch die allgemein anerkannte Beobachtung, daß bei vielen dysmenorrhoischen Individuen Hypoplasien der Genitalorgane anzutreffen sind, und die Feststellung von Mathes, daß die von Polland beschriebenen Krankheitsfälle dem von Mathes aufgestellten Typ des asthenischen Infantilismus entsprechen, so kommt man zwanglos zu dem Schluß, daß der asthenische Infantilismus als germinativ determinierte Konstitutionsanomalie die Dysfunktion der minderwertigen Genitalorgane und gleichzeitig Störungen des ebenfalls minderwertigen Hautorganes verursachen kann. Vergegenwärtigen wir uns doch nur, daß die Nekrobiose der Uterusschleimhaut der der Haut bei Gangräna dysmenorrhoica selbst histologisch weitgehend entspricht. Der eine Vorgang löst nicht den anderen aus, wie Polland und auch Kreibich

annehmen, sondern beide sind gleich geordnet, da wo sie zusammen auftreten.

Gerade der Fall E. A. dürfte, soweit es erlaubt ist, aus anamnestischen Angaben überhaupt Schlüsse zu ziehen, hierfür einen Beweis bringen: Die Hauterscheinungen traten bereits während der ersten Pubertätsjahre bei regelmäßiger Menstruation und zeitlich unabhängig von dieser auf, bedingt wohl, wie Mathes sagt, durch die erste große Belastungsprobe des weiblichen Körpers, die der asthenisch infantile Organismus nicht ohne Störungen irgendwelcher Art verträgt. Erst allmählich bildete sich die Koinzidenz beider Erscheinungen heraus. Der Vorgang der Menstruation sensibilisiert, so könnte man sagen, alle übrigen vorhandenen Organschwächen, macht deren Latenz in irgendeiner Form manifest.

Das Nervensystem oder eine Labilität des Gefäßsystems allein für diese Erscheinungen verantwortlich zu machen, dürfte unberechtigt sein, denn zahllose Individuen mit labilem Nerven- oder Gefäßsystem weisen weder Dysmenorrhöe noch dysmenorrhoische Hauterscheinungen auf. Nur die Annahme einer Dysfunktion aller in Frage kommenden Organe, Haut, Genitalorgan und Nervengefäßsystem, kann das Zusammentreffen von Dysmennorrhöe und dysmenorrhoischen Hauterscheinungen erklären. Dieses Nebeneinanderbestehen ist kein zufälliges. Der Genese, ihrer Funktionen und ihrer Reaktionen (z. B. Pubertätserscheinungen) gemäß ist die enge Beziehung dieser drei Organe zu verstehen; es handelt sich um einen Organkomplex, dessen minderwertige Konstitution in seiner Gesamtheit alle Fehlleistungen und pathologischen Erscheinungen zu erklären imstande ist! Auf welchem Wege die Wechselbeziehungen vonstatten gehen, dürfte durchaus noch nicht mit unserer Annahme von den Hormonen einerseits, mit unserer Auffassung vom Nervensystem und seiner zentralen Auslösung andererseits geklärt sein. Die Art mancher Wachstums- und Regenerationsvorgänge weist darauf hin, daß es noch ein drittes, eine Beeinflussung von Zelle zu Zelle mit Reizleitungsvermögen geben muß, wie Kreibich sie auch in den Gefäßen zwischen Blut- und Wandzellen für gegeben erachtet.

Die Erkenntnis, daß die dysmenorrhoischen Hauterscheinungen konstitutionell bedingt sind, führt einen Schritt weiter in der Frage nach der Spezifität der Hauterscheinungen überhaupt. Erythem, Ekzem, Urticaria, Purpura, Gangrän sind Elementarformen, deren Auftreten an eine individuelle Prädisposition gebunden ist (Darier). So wie ein Jodsalz ein Erythem, eine Urticaria, eine Purpura oder eine Akne hervorrufen kann, so sind auch die verschiedenartigsten Hautefflorescenzen bei Menstruation und Dysmenorrhöe wie bei jeder anderen Ätiologie anzutreffen. Verschiedene Schädigungen, verschiedene Reize führen zu den gleichen Krankheitsformen der Haut; gleiche Schädigungen, gleiche Reize führen zu verschiedenartigen Krankheitsformen der Haut. Wie anders ist diese scheinbar regellose Mannigfaltigkeit zu verstehen, als



durch die Annahme, daß Schädigung und Reiz in ihrer Art bis zu einem gewissen Grade nebensächlich, entscheidend für die Krankheitsform die individuelle, konstitutionell bedingte Reaktionsfähigkeit der Haut ist?

So dürfte die Untersuchung der Frage nach der Spezifität der Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica Matzenauer-Polland einen weiteren Beitrag[1]) liefern zu der Auffassung von der relativen Unspezifität der Hauterscheinungen überhaupt und von der Abhängigkeit der Form der jeweiligen Efflorescenz von der individuellen Konstitution. Dem pädiatrischen Begriff der exsudativen Diathese bei Säuglingen entspricht zweifellos eine Erythem-, eine Ekzem-, eine Urticaria-, eine Herpes- und schließlich eine Gangrän-Diathese der Haut der verschiedenen Individuen. Die Intensitätsunterschiede, auf die Polland hinweist, bestehen, aber nicht infolge verschiedener Stärke der Toxine, sondern weil sie durch individuell verschiedene konstitutionelle Veranlagung bedingt sind! Diese Auffassung allein dürfte das vereinzelte Auftreten der Gangraena dysmenorrhoica sowie die anderen eingangs erörterten Fragen erklären und uns in der Erkennung der Zusammenhänge von Hauterscheinungen und Organerkrankung weiterbringen als die Prägung eines neuen, unbegründeten und unhaltbaren Krankheitsbegriffes.

Zusammenfassung.

1. Die Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica Matzenauer-Polland ist in ihren ausgeprägtesten Fällen der Form nach identisch mit dem von Renaut (Besnier) aufgestellten Typ der Urticaire gangreneuse und gehört demgemäß klinisch zur Gruppe der von Chvostek zusammengefaßten multiplen Gangrän.

2. Die D. s. d. M.-P. ist der Ätiologie nach nicht von der durch Opel beschriebenen Gruppe der Menstrualexantheme zu trennen.

3. Die D. s. d. M.-P. ist als Krankheitsbild ebensowenig spezifisch, wie es die übrigen Menstruations- und Dysmenorrhöe-Exantheme sind.

4. Die hämatogene Entstehung der D. s. d. M.-P. ist durch nichts bewiesen; sie ist unwahrscheinlicher als die angioneurotische im Sinne der Kreibichschen Lehre.

5. Das klinische Bild der jeweiligen Hauterscheinungen dieser Gruppe dürfte wie die Form der meisten Hautefflorescenzen weniger von der Art der Ätiologie und der Pathogenese als von einer krankhaften, somatisch bedingten individuellen Reaktionseigenheit des Hautorgans abhängen.

---

[1]) Siehe meine Arbeit über Lymphogranulomatosis cutis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**.



Nachtrag.

Während der Drucklegung dieser Arbeit hat Polland eine Reihe neuer Fälle, die er zu seiner Dermatose rechnet, bekanntgegeben. Bemerkenswert an dieser letzten Veröffentlichung ist, daß das Epitheton „symmetrica" sogar schon im Titel fehlt! Des weiteren ist nachzutragen, daß E. Sklarz in einem Aufsatz über Hautgangrän an dieser Stelle (**132**) auf die enge Verwandtschaft der Pollandschen Erkrankung mit der multiplen Hautgangrän hinweist; nur die — inzwischen von Polland aufgegebene — Symmetrie und das von Polland behauptete Vorkommen der Erkrankung nur bei weiblichen Individuen hindert diesen Autor, die Pollandsche Erkrankung der multiplen neurotischen Hautgangrän zuzurechnen, so wie ich es tue.

Literatur.

Berchmann, Siehe Schröder, — Besnier, Brocq, Jacquet, la Pratique dermatologique. Paris 1904. IV. 767. — Brauer, Dermatol. Zeitschr. **26**, 46. — Chvostek, Mraceks Handb. d. Hautkrankh. **2**, 64. 1905. — Darier, Grundriß der Dermatologie. Berlin 1913. — Friedeberg, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 173. — Géber, Dermatol. Zeitschr. 1921. **32**, 143. — Heller-Schultz, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 2712. — Janovsky-Mourek, Mraceks Handb. d. Hautkrankh. **2**, 91. 1905. — Kreibich, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **95**, 405. — Kreibich, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 161. — Kreibich, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 257. — Kreibich, Monatsschr. f. prakt. Dermat. 1906, Nr. 11. — Mathes, Der Infantilismus, die Asthenie und deren Beziehungen zum Nervensystem. Berlin 1912, Karger. — Mathes, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 185. — Matzenauer-Polland, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **3**, 385. — Meyer, Robert, Arch. f. Gynäkol. **113**, 259. — Mohr, Siehe Schröder. — Moro, Siehe Kreibich. — Neumann, Siehe Chvostek. — Neusser, Siehe Opel. — Opel, Dermatol. Zeitschr. **15**, 108. 1908. — Polland, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, 260. — Polland, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**, 89. — Polland, Dermatol. Zeitschr. **28**, 77. — Rasch, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 21. — Renaut, Siehe Besnier. — Schröder, Gynäkol. Rundschau 1916, S. 259. — Török, Dermatol. Zeitschr. **17**. — Török, Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 51.



Untersuchungen über nicht venerische Gewebsveränderungen am äußeren Genitale des Weibes.

V[1]).

Das histologische Bild des Ulcus vulvae acutum.

Von

Privatdozent Dr. **B. Lipschütz** und Dr. **St. Brünauer.**

(Aus der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses Wieden [Vorstand: Primarus Dr. P. Rusch] und aus der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Dr. S. Ehrmann].)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. April 1921.)

Die klinische Eigenart der unter der Bezeichnung „Ulcus vulvae acutum" von einem von uns (Lipschütz) 1912 beschriebenen Geschwürsform legte die Annahme nahe, einen besonderen pathologischen Gewebsbefund zu vermuten. Bei der Untersuchung der ersten Fälle (1912) hatte Lipschütz vornehmlich darauf geachtet, die histologische Trennung des Ulcus vulvae acutum von anderen, ihm ähnlich sehenden Geschwürsprozessen des Genitales hervorzuheben: das Fehlen von Koagulationsnekrose, von ausgedehnten Gewebsblutungen und Gefäßthrombosierungen diente zur Unterscheidung vom Ulcus gangraenosum und das Fehlen eines ausgebildeten Plasmoms ermöglichte die Trennung vom Ulcus venereum. In der Literatur finden sich bisher keine weiteren Angaben über das histologische Substrat der Geschwürsform; wir unternehmen es daher in vorliegender Arbeit, auf Grund positiver histologischer Befunde bei einer Reihe von in der letzten Zeit beobachteten Fällen eine genaue Schilderung des charakteristischen Gewebsbildes des Ulcus vulvae acutum zu geben.

Es stand uns Material von 4 Kranken zur Verfügung, und zwar von dem von Brünauer veröffentlichten Fall von paragenitaler Lokalisation des Geschwüres, ferner von einer ungemein oberflächlich lokalisierten, sogenannten „erosiven" Form des Ulcus vulvae acutum und schließlich von zwei in der letzten Zeit im Wiedener Krankenhaus gemachten Beobachtungen, die einem akut einsetzenden, mit intensiver Gewebseinschmelzung einhergehenden Geschwürsprozeß entsprachen.

[1]) Siehe die früheren vier Mitteilungen. Dieses Archiv **128** und **131**.



Das Material wurde in der Regel in Zenkerscher Lösung fixiert, in Paraffin eingebettet und nach den üblichen Methoden gefärbt.

Fall 1. M. D., 17 Jahre alt, ledig. Virgo intacta. Siehe Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30. Brünauer, Über perigenitale Lokalisation des Ulcus vulvae acutum (Lipschütz).

Zur Untersuchung gelangte ein in toto excidiertes Ulcus.

Histologischer Befund: Die Epidermis zeigt an den Geschwürsrändern und in der weiteren Umgebung stärkere Acanthose, namentlich der Retezapfen, die in Form mannigfach gestalteter Auswüchse in die Tiefe wuchern. Die überhängenden Geschwürsränder sind ebenfalls mit Epithel bedeckt. Es besteht mäßiges Ödem des Rete mit geringgradiger Leukocytendurchwanderung. Die Epithelcoriumgrenze ist überall deutlich erhalten.

Der Geschwürsgrund ist mit Blut und Fibrin bedeckt und setzt sich, ähnlich wie die höchsten Anteile des entzündlichen Infiltrates, aus polynucleären Leukocyten zusammen (Eiterschicht), ist vielfach zerklüftet und unregelmäßig gestaltet.

Entsprechend den in die Tiefe wuchernden Retezapfen sind die Papillen in der nächsten Umgebung der Geschwürsfläche verlängert und weisen zahlreiche, erweiterte Gefäßchen mit geschwellten Endothelien auf; im übrigen zeigt daselbst die Gefäßwand keine weiteren Veränderungen. Im stark ödematösen Bindegewebe der Papillen findet man mäßige Wucherung und Schwellung der Bindegewebszellen und spärliche Lympho- und Leukocyten.

Das sehr dichte, massige, entzündliche Infiltrat durchsetzt die ganze Cutis und ersetzt daselbst das Bindegewebe fast vollkommen; nur in den tieferen Anteilen kann man noch das Auseinanderdrängen der Kollagenbündel durch das gegen die Subcutis sich vorschiebende Zellinfiltrat erkennen. Es ist nicht scharf begrenzt; in seiner nächsten Umgebung findet man mäßige, zellige Infiltration sowie zahlreiche, erweiterte Gefäßchen, jedoch ohne Gefäßwandveränderungen. Im Hauptmassiv des entzündlichen Herdes treten die Leukocyten an Zahl beträchtlich zurück, hingegen findet man sehr zahlreiche Lymphocyten, untermischt mit gewucherten Bindegewebszellen und spärlichen eosinophilen Leukocyten, während Plasmazellen in der Peripherie in geringen Mengen zu sehen sind.

Das besonders kennzeichnende Moment stellen die zahlreichen, das Infiltrat durchsetzenden, stark erweiterten und mit in besonderer Weise veränderten Wandungen versehenen Blutgefäße dar, die gewissermaßen den Kernpunkt des Infiltrates ausmachen, um den sich die zelligen Elemente scharen. Diese Unterschiede fallen besonders ins Auge beim Vergleich mit den erweiterten, im übrigen aber unveränderten Blutgefäßen in den peripheren Anteilen der Präparate, wohin das entzündliche Infiltrat kaum mehr reicht.

Die Blutgefäße erscheinen im Schnitt nach den verschiedensten Richtungen getroffen und heben sich, schon bei schwacher Vergrößerung, von dem sich dunkler färbenden, zelligen Infiltrat als mehr oder weniger umschriebene hellere knoten- bis strangförmige Gebilde ab. Fassen wir ein derartiges Blutgefäße näher ins Auge (mit schwachen Okular- und Objektivlinsen), so lassen sich folgende bemerkenswerte Einzelheiten feststellen: Das Lumen ist von sehr zahlreichen Leukocyten und spärlichen Erythrocyten derart erfüllt, daß man bei einzelnen Gefäßen bei erstmaliger, oberflächlicher Untersuchung den Eindruck eines Thrombus gewinnt. Die Endothelien der Intima sind geschwellt und springen oft buckelförmig ins Lumen vor, sind aber nicht gewuchert. Die Gefäßwandung ist stark verdickt, und zwar beruht diese Volumzunahme auf dreierlei: 1. auf starkem Ödem der Gefäßwand; 2. auf einer sehr mächtigen Leukocyteninfiltration der Gefäßwand.



Die Wanderzellen lassen sich in allen Anteilen der Gefäßwand verfolgen; zum Teil liegen sie zwischen den geblähten Endothelzellen der Intima, gewissermaßen zwischen ihnen eingezwängt, ferner in hellen Lücken in der ödematösen Bindegewebsschicht der Intima, die nach Art eines Balkenwerkes aufgefasert erscheint, und schließlich begegnet man hier und da Bildern, die auf die nahezu vollzogene Durchwanderung durch die Gefäßwand hinweisen, indem der wurstförmig gestaltete Kern der Wanderzelle mit der einen Hälfte noch innerhalb der Gefäßwand steckt, während sich die andere bereits extravasculär befindet; 3. trägt zur Verdickung der Gefäßwand die nicht unbeträchtliche Wucherung und Schwellung der Bindegewebszellen des bindegewebigen Anteiles der Intima bei, derart, daß in der verdickten Gefäßwand neben- und durcheinander dunkler gefärbte Wanderzellen und helle, geblähte, oft elliptisch gestaltete Bindegewebszellen angetroffen werden (Abb. 1.) Diese Veränderungen sind in gleicher Deutlichkeit sowohl an quer als auch an schräg und längs getroffenen Blutgefäßen nachzuweisen und dürften daher den ganzen Gefäßbaum innerhalb der erkrankten Zone befallen haben. Sie können entweder gleichmäßig den ganzen Gefäßquerschnitt befallen oder ausnahmsweise einzelne Anteile der Gefäßwand stärker ergreifen, wodurch sich voneinander abweichende Bilder ergeben (tangentiale Schnitte?).



Abb. 1.

Von der Cutis greift das Infiltrat auf das subcutane Fettgewebe in Form der bekannten Bilder der Wucheratrophie über, ist aber in letzterer Gewebsschicht weniger intensiv ausgebildet und verliert sich schließlich in den tieferen Anteilen der Subcutis. Bemerkenswert ist das sehr weite Hinaufreichen einzelner Fettzellen oder Fettzellengruppen in höher gelegene Schichten des entzündlichen Infiltrates. In der Subcutis nimmt letzteres auch hier und da eine knotige Bauform an, jedoch muß besonders hervorgehoben werden, daß nirgends in den Schnitten und daher auch nicht in der Wucheratrophie des Fettgewebes irgendein für Tuberkulose charakteristisches Moment wie Verkäsung usw. nachzuweisen ist. Riesenzellen finden sich in einer Reihe von Schnitten selbst in größerer Menge in Gruppen nebeneinander gelagert, und zwar solche vom Langhansschen Typus als auch mehrkernige Bindegewebsriesenzellen, die auch hier und da in den ganz oberflächlich gelegenen Schichten des Infiltrates, unweit der Geschwürsfläche, angetroffen werden.

Vereinzelt finden sich im Entzündungsherd auch stärker erweiterte Lymphgefäße. Das Infiltrat umwuchert zahlreiche Schweißdrüsen und einzelne Nervenstämmchen.

Zusammenfassend läßt sich aussagen, daß das Blutgefäßsystem den Hauptangriffspunkt der schädlichen Noxe darstellt und daß die auf sie einsetzende Reaktion ihren Ausdruck in einer sehr energischen

Chemotaxis auf die polynucleären Leukocyten findet, die das Lumen der Blutgefäße nahezu ausfüllen; sie durchsetzen in großer Menge die Gefäßwände und bedingen hierdurch sowie durch starke Durchflutung mit Lymphe (Ödem) und Wucherung der Fibroblasten des bindegewebigen Stützgerüstes der Gefäßwand charakteristische Veränderungen letzterer. Der Gesamteindruck des mikroskopischen Gewebsbefundes läßt daher auch keinen Vergleich mit dem einer zweiten Hautveränderung und namentlich dem venerischer Prozesse (Syphilis, Ulcus venereum) am Genitale zu.

Ob die stärkere Ausbildung von Lymphocyten — eine circumscripte Ansammlung lymphatischen Gewebes findet sich nirgends vor — zum wesentlichen Bilde der Gewebsveränderung gehört, erscheint fraglich; vielleicht ist dieser Befund damit zu erklären, daß die Ulcera sich an Hautstellen lokalisierten, an denen schon normalerweise größere und kleinere Ansammlungen lymphatischen Gewebes vorgebildet zu sein pflegen. Möglicherweise spielt auch der lymphatisch-skrofulöse Habitus der an Lupus vulgaris der Nase leidenden Patientin eine Rolle.

Fall 2. G. R., 16 Jahre altes Dienstmädchen.

Der Fall entspricht der verhältnismäßig selten zur Beobachtung gelangenden „erosiven" Form des Ulcus vulvae acutum, auf deren Klinik an anderer Stelle ausführlicher eingegangen werden soll.

Aus der Krankengeschichte dieses Falles seien in Kürze folgende Daten mitgeteilt:

„An der Innenfläche des rechten kleinen Labiums zwei kleine, rundliche, sehr seichte Erosionen, mit zackigen, stellenweise unterminierten Rändern. Der Grund der Erosionen ist im Zentrum gerötet, in der Peripherie mit eitrigem Sekret belegt, das sich leicht abwischen läßt.

In der Nähe der Ulcera finden sich weiterhin zwei kleinere, schlitzförmige Geschwürchen.

Auch an der Innenfläche des linken kleinen Labiums bestehen ähnliche, jedoch kleinere Erosionen, die sehr schmerzhaft sind. Pat. ist Virgo."

Während der mehrwöchentlichen Beobachtung kommt es zu wiederholten Malen zur Ausbildung teils erosiver, teils mit tieferer Gewebseinschmelzung einhergehender Formen des Krankheitsprozesses. Mikroskopisch sehr zahlreiche Crassi bei wiederholten Untersuchungen nachzuweisen.

Excidiert wurde ein quer durch ein Geschwürchen ziehendes Gewebsstück mit beiderseits erhaltenem Randepithel.

Histologischer Befund: Mäßige Acanthose der Retezapfen an den Geschwürsrändern mit spärlichen Wanderzellen.

Die Geschwürsfläche ist uneben und stellt eine mit Blut untermengte Eiterschicht dar. Auch in etwas tiefer gelegenen Anteilen des Infiltrates lassen sich frei gelegene Blutkörperchen nachweisen. Der Entzündungsherd ist ziemlich dicht gewebt und verliert sich allmählich in die tieferen Anteile des Coriums. Die präcapillären Blutgefäße sind stark erweitert und enthalten in ihrem Lumen meist eine beträchtliche Zahl polynucleärer Leukocyten. Das Endothel ist mäßig geschwellt. Gefäßwandveränderungen im Sinne der beim ersten Fall gemachten Beobachtungen fehlen. Die Blutgefäße liegen in ödematösem zelligem Infiltrat, das sich hauptsächlich aus polynucleären Leukocyten, untermischt mit Lympho-



cyten, Plasmazellen, gewucherten Bindegewebszellen und eosinophilen Leukocyten zusammensetzt. In tieferen Anteilen des entzündlichen Herdes begegnet man auch mehreren, stark erweiterten Lymphgefäßen. Nirgends sind Riesenzellenbildung, Nekrose oder Knötchenbildung wahrzunehmen.

Zusammenfassend kann daher zunächst ein für Tuberkulose sprechender Gewebsbefund mit Sicherheit abgelehnt werden, was mit Rücksicht auf zahlreiche tuberkulöse Stigmata der Kranken (Lichen und Acne scrophulosorum) in allererster Linie hervorgehoben zu werden verdient. Der Prozeß stellt eine subakute Entzündung mit intensiver Leukocytenauswanderung aus den Gefäßen und eitriger Einschmelzung der oberflächlichen Anteile des Infiltrates dar. Als Ausdruck der Gefäßwandschädigung sind die mäßigen Hämorrhagien in den höheren Infiltratschichten anzusehen. Ausgesprochene Gefäßwandveränderungen finden sich zwar nicht vor, jedoch liegt in diesem Fall eine sehr mäßig und oberflächlich lokalisierte Ausbildung des Krankheitsprozesses vor.

Fall 3. H. F., 24 jährige Frau.

Klinischer Befund: Nicht virginelles Genitale. An beiden Labia majora sowie in der Regio perigenitalis kleine wie Ulcera venerea aussehende Geschwüre, mit zum Teil eitrigem Grund. Im unteren Teil des linken kleinen Labiums sowie am Damm je ein guldenstückgroßes, stark in Zerfall begriffenes, mit schmierigem Grund belegtes Geschwür, das Tendenz zum Fortschreiten aufweist und auf Berührung sehr schmerzhaft ist. Aus der Scheide sehr reichlicher Ausfluß. In inguine links zwei kleine, schmerzhafte Drüsen.

Mikroskopischer Befund: Weder Gonokokken noch Ducreysche Bacillen, sehr zahlreiche Crassi.

Excidiert wurden: a) ein schmales Gewebsstück vom Rande eines großen Ulcus und b) ein miliares Geschwürchen in toto. Trotz der durch die Kelenanästhesie bedingten Erstarrung des Gewebes ließ sich die Excision nur mühsam vornehmen, nachdem das Gewebe sehr aufgelockert ist und daher auch nicht die Herstellung guter, zusammenhängender histologischer Präparate zuläßt.

Histologischer Befund: ad a). Die Schnitte lassen noch einen kleinen Epithelrest erkennen, im übrigen ist nur die Geschwürsfläche zu sehen, die vielfach zerklüftet, rein eitrig ist und Blutbeimengung aufweist.

Das nicht allenthalben gleich stark entwickelte, entzündliche Infiltrat setzt sich aus polynucleären Leukocyten, Lymphocyten und gewucherten Bindegewebszellen, hie und da in Form mehrkerniger Bindegewebszellen zusammen; es enthält auch reichlich frei gelegene rote Blutkörperchen (Hämorrhagien).

Von besonderem Interesse sind die Gefäßveränderungen, die schon in den oberflächlichsten Anteilen des Geschwüres angetroffen werden. Sie zeigen mannigfache Bilder: 1. einzelne Blutgefäße sind stark erweitert, mit Blut maximal gefüllt, 2. Gefäße, die reichlich polynucleäre Leucocyten enthalten und Schwellung des Intimaendothels zeigen; ihre Wand ist mäßig verdickt, und zwar kommt die Volumenzunahme sowohl durch Ödem der Bindegewebsschicht der Intima als auch durch Wucherung und Schwellung der in dieser Schicht befindlichen Bindegewebszellen und schließlich durch mäßige Leukocyteninfiltration, bzw. -durchwanderung zustande. Um diese Gefäße sind vielfach stärker ausgebildete Lymphocytenmäntel anzutreffen, die auch Fibroblasten einschließen; 3. an einer Stelle findet sich in den Schnitten ein besonders ausgesprochener Gefäßbefund: ein nahezu quer getroffenes Blutgefäß, mit schmalem, spaltförmigem Lumen und

außerordentlich deutlich ausgebildeten Wandveränderungen: Ödem, intensive Wucherung der oft flügelförmig gestalteten, geschwellten Bindegewebszellen im bindegewebigen Gerüst der Intima mit reichlicher Leukocyteninfiltration. Umgeben ist das Gefäß von einem im Gegensatz zu der hell sich färbenden Gefäßwandveränderung dunkel gefärbten Lymphocytenwall, der geschwellte Bindegewebszellen einschließt und sich allmählich in die Umgebung verliert (Abb. 2). Die Elasticafärbung zeigt keine irgendwie auffallende Veränderungen der Gefäßwand.


Abb. 2.

Nirgends besteht im Infiltrat Knötchenbildung, Nekrose oder Bildung von Riesenzellen.

b) Miliares Ulcus. Hier sind die Veränderungen, entsprechend dem klinischen Aussehen des Ulcus, ganz oberflächlich lokalisiert und, nachdem das Geschwürchen jüngeren Datums ist, auch viel weniger intensiv ausgeprägt. Die Geschwürsfläche setzt sich aus einer Leukocytenschicht zusammen und schließt rote Blutkörperchen ein, die auch in etwas tiefer gelegenen Anteilen des akut entzündlichen Infiltrates angetroffen werden. Die Gefäße sind stark erweitert, zum Teil stark mit Blut gefüllt, ferner begegnet man Blutgefäßen, die zum großen Teil mit Leukocyten vollgepfropft sind, geschwellten Endothelbelag zeigen und eine mäßige Leukocytendiapedese erkennen lassen. Das entzündliche Infiltrat setzt sich aus polynucleären Leukocyten, größeren und kleineren Mononucleären und gewucherten und geschwellten Bindegewebszellen zusammen. Es verliert sich allmählich in die Umgebung. Nekrose, Knötchenbildung oder Auftreten von Riesenzellen sind nirgends wahrzunehmen.

Fall 4. L. M., 16 Jahre altes Lehrmädchen, aufgenommen am 1. IV. 1920.

Klinischer Befund: Virgo intacta. An der Innenfläche des linken kleinen Labiums ein ca. 2 cm langer, 1 cm breiter, scharf begrenzter, seichter Substanzverlust mit stellenweise unterminierten Rändern. Der Grund ist zerklüftet und mit einem starken, grauen Belag bedeckt, unter welchem die Oberfläche leicht blutend erscheint. Die Umgebung ist ziemlich stark entzündlich gerötet und infiltriert[1]). Mikroskopischer Befund: Crassi in großer Zahl.

Zur Excision gelangte eine Randpartie des Geschwüres.

Histologischer Befund: Die an die Geschwürsfläche angrenzenden Retezapfen sind in die Tiefe gewuchert in Form länglicher, verschieden gestalteter

[1]) Bemerkenswerterweise erkrankte die Schwester der Pat. wenige Tage später ebenfalls an Ulcus vulvae acutum.

Auswüchse, wodurch die Papillen bedeutend verlängert erscheinen. Letztere zeigen stärkeres Ödem, hyperämische Blutgefäße und mäßige Zellinfiltration.

Die Geschwürsfläche setzt sich in ziemlich breiter, jedoch an einzelnen Stellen verschieden tief reichender Schicht aus Fibrin und Eiterzellen zusammen, wobei vielfach durch schlechte Kernfärbung und Pyknose alle Übergänge von beginnender bis vorgeschrittener Nekrobiose zu erkennen sind. Die Eiterschicht enthält auch zahlreiche, frei gelegene rote Blutkörperchen, die übrigens auch in tieferen Anteilen der Schnitte, oft in größeren und kleineren Häufchen anzutreffen sind (Hämorrhagien).

Die wesentlichen Veränderungen betreffen die Gefäße der Cutis, wobei ähnlich wie in den früheren Fällen, schon einzelne, knapp unterhalb der Geschwürsfläche gelegene Gefäßchen erkrankt sind. Das entzündliche, unscharf begrenzte Infiltrat das die mittleren und zum Teil auch die tieferen Cutisschichten durchsetzt, ist vorwiegend um die erkrankten Gefäße angeordnet, derart, daß die Affektion pathologisch-anatomisch als Gefäßprozeß bezeichnet werden muß. In den Schnitten treten die erkrankten Gefäße als Knoten und Stränge hervor, die das Gesichtsfeld nach verschiedenen Richtungen durchqueren. Sie zeigen in den peripherşten Anteilen des entzündlichen Herdes bloß stärkere Erweiterung und Blutfüllung, während gegen das Zentrum hin die Gefäßwandveränderungen immer ausgesprochener werden, wobei zahlreiche Übergänge von leicht zu schwerst affizierten Gefäßen hervortreten. Ihrer Natur nach handelt es sich um präcapillare Gefäßchen und um kleinste Venen, während arterielle Gefäßchen nur ganz vereinzelt erkrankt angetroffen werden. Sie zeigen in der Regel folgendes Bild, das bei einzelnen von ihnen bloß graduelle Unterschiede erkennen läßt: das Lumen ist mehr oder weniger von Leukocyten erfüllt, derart, daß sogar das Bild eines Thrombus vorgetäuscht werden kann; die Leukocyten sind dabei oft geschwellt und enthalten phagocytierte Erythrocyten. Das Intimaendothel ist bei den weniger ergriffenen Gefäßchen deutlich zu sehen, während es bei anderen offenbar infolge der starken, zelligen Infiltration nur schwer unterschieden werden kann; es ist geschwellt, jedoch nicht gewuchert. Die Gefäßwand ist ödematös und von zahlreichen Wanderzellen durchsetzt. Durch ihre tiefere Kernfärbung heben sich diese Zellen von den geschwellten und gewucherten, heller erscheinenden Fibroblasten des bindegewebigen Gerüstes der Intima ab, wobei letztere Zellen elliptisch, stern- und flügelförmig geformt sind. Diese Gefäßchen sind von einer mehr oder weniger stark ausgebildeten Mantelschicht umgeben, die im wesentlichen aus Lymphocyten zusammengesetzt ist und geschwellte Fibroblasten in geringer Zahl einschließt (Abb. 3). Diese Einzelheiten lassen sich am besten in vollkommen quer getroffenen Gefäßchen erkennen, während bei schräg angeschnittenen oft der Eindruck entsteht, als wären einzelne Anteile der Gefäßwand stärker ergriffen.

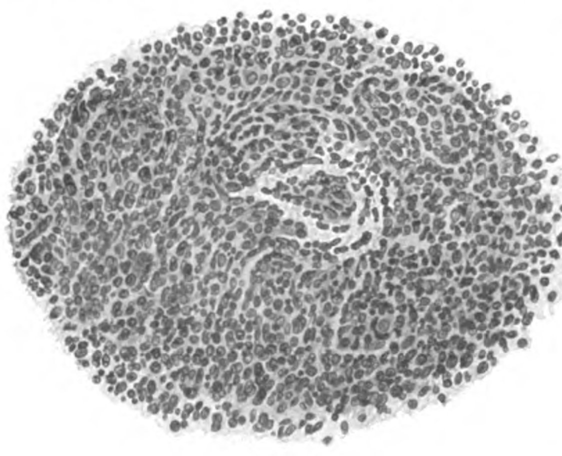


Abb. 3.

Durch die überaus mächtige Leukocyteninfiltration der Gefäßwand und Füllung des Gefäßlumens kann letzteres stark verringert, ja jelbst unkenntlich erscheinen, derart daß man nur aus der Gesamtkonfiguration noch die Gefäßnatur der Knoten erschließen kann. In anderen Fällen scheint es zur gänzlichen Vereiterung von Gefäßchen zu kommen, wodurch sich in den oberflächlicheren Anteilen des Infiltrates den Gefäßchen entsprechende, miliare Pseudoabscesse ausbilden (Abb. 4).

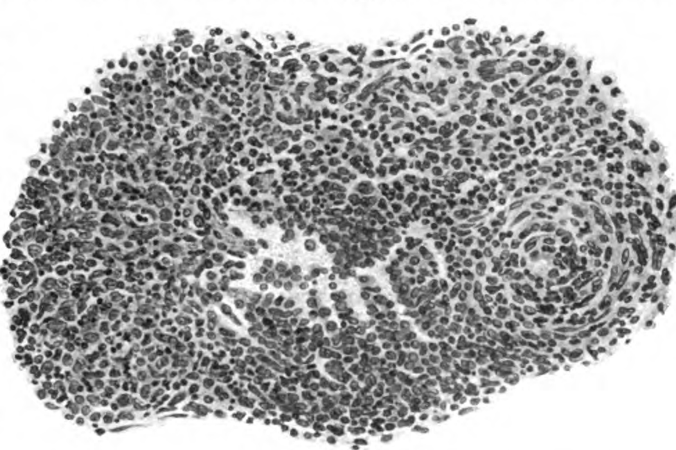


Abb. 4.

In sehr geringer Zahl findet man auch kleine Arteriolen befallen; hier weisen aber die Wandveränderungen einen von dem bisher beschriebenen abweichenden Typus auf, indem Intima und Media die leukocytäre Infiltration vermissen lassen, während die Adventitia nahezu gleichmäßig von Leukocyten und geschwellten Bindegewebszellen durchsetzt ist (Abb. 5).

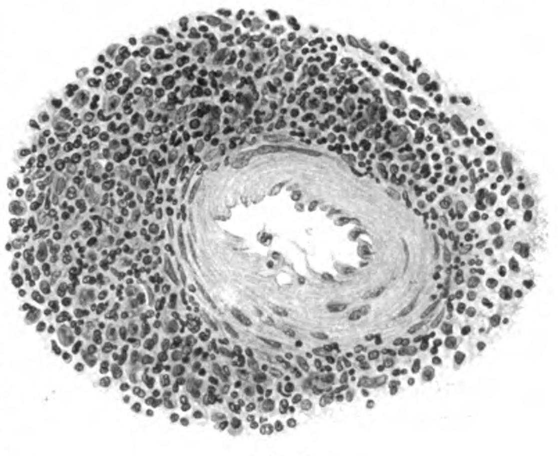


Abb. 5.

Das zwischen den erkrankten Gefäßchen gelegene Bindegewebe ist ödematös und in diffuser Anordnung reichlich von Lymphocyten, polynucleären neutrophilen Leukocyten, eosinophilen Zellen und geschwellten Bindegewebszellen durchsetzt.

Die Kollagenbündel sind im Bereiche des entzündlichen Infiltrates größtenteils verdrängt, in den tieferen Anteilen der Schnitte treten sie deutlicher hervor. Die elastischen Fasern sind stark vermindert und fehlen nahezu gänzlich in den stark erkrankten Gefäßchen. Zahlreiche, in den tieferen Anteilen der Schnitte getroffene Nervenstämmchen zeigen keinerlei Veränderungen, einzelne weisen eine mäßige leukocytäre Infiltration des Perineuriums auf.

Nirgends lassen die Schnitte auch nur eine Andeutung von tuberkuloidem Bau, von Verkäsung oder Riesenzellenbildung wahrnehmen.

In nach Gram gefärbten Schnitten finden sich neben sehr spärlichen Staphylokokken zahlreiche Crassusbacillen, die an ihrer plumpen Form, an den rechteckig abgestutzten Enden und an ihrer Gramfestigkeit leicht zu erkennen sind. Sie sind nahezu gleichmäßig in den oberflächlichsten Anteilen der Eiterschicht gelegen,



zum Teil einzeln, zum Teil in kleinen Häufchen, meist extracellulär, selten phagocytiert. Hier und da lassen sich einzelne Stäbchen auch in tieferen Anteilen der Eiterschicht auffinden. Hingegen sind die Stäbchen im eigentlichen Infiltrat nicht enthalten (Abb. 6).

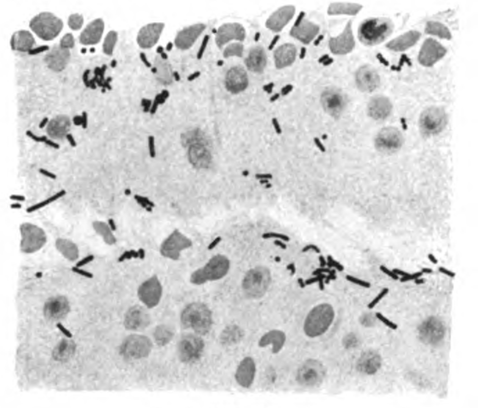


Abb. 6.

Zusammenfassung: Überblickt man die bei der Beschreibung der einzelnen Fälle angeführten Ergebnisse der histologischen Untersuchung, so gelangt man ungezwungen zur Annahme, daß allen Fällen, trotz der in Einzelheiten bestehenden klinischen Abweichungen, im großen und ganzen das gleiche mikroskopische Gewebsbild zukommt und daß eine Reihe immer wiederkehrender Befunde letzterem eine charakteristische Note verleihen. Unterschiede, die wir oben angeführt haben, sind nur quantitativer Natur und beruhen auf ungleich starker Ausbildung des geschwürigen Prozesses nicht allein bei den einzelnen Kranken, sondern selbst bei den Ulcera derselben Patientin (z. B. Fall 3). Zum Auftreten stärkerer Gefäßwandveränderungen scheint ein gewisses Heranreifen der Substanzverluste, bzw. ihr tieferer Sitz notwendig zu sein. Sie sind daher am deutlichsten beim ersten und vierten Fall, etwas weniger intensiv beim großen Geschwür des dritten Falles, hingegen sehr gering oder nahezu fehlend beim miliaren Ulcus (Fall 3) und bei der sehr oberflächlich lokalisierten „erosiven“ Form des zweiten Falles.

Genaues Eingehen auf die Gewebsbefunde zeigt, daß die Gefäßwandveränderungen das hervorstechendste Merkmal des Ulcus vulvae acutum abgeben, das auch diagnostisch, bzw. differentialdiagnostisch wird verwertet werden können. Die erkrankten Blutgefäße stellen in dem akuten, bzw. subakuten Charakter besitzenden Entzündungsprodukt des Geschwürsprozesses gewissermaßen die Krystallisationszentren des Krankheitsprozesses dar, um die sich die zelligen Veränderungen des Infiltrates gruppieren. Es werden dabei regelmäßig die capillaren und präcapillaren, hier und da auch etwas größere venöse Gefäßchen befallen, während Arterien nur ausnahmsweise erkranken. Schon bei Untersuchung mit schwachen Linsen treten die affizierten Gefäßchen als heller gefärbte Stränge und Knoten hervor, die von dunkler sich färbenden Zellinfitraten, meist Lymphocyten umgeben sind. Starke Füllung der erweiterten Gefäßlumina mit Leukocyten, ausgesprochene Infiltration der Gefäßwand mit Wanderzellen (Diapedese), Ödem der Gefäßwände und schließlich Schwellung und

Wucherung der Bindegewebszellen im bindegewebigen Anteil der Intima derart, daß helle und dunkler gefärbte Zellen (Bindegewebszellen und Leukocyten) neben- und durcheinander zu liegen kommen, stellen die wichtigsten Merkmale der erkrankten Blutgefäße dar. Das Intimaendothel zeigt Schwellung, aber keine Wucherung. Infolge der mächtigen Leukocyteninfiltration ist häufig nur noch aus dem Gesamtbild die Gefäßnatur der Knoten zu erschließen. Schließlich kann es auch, jedoch nur in den oberflächlichsten Anteilen der Infiltratzone, zur gänzlichen Vereiterung der Gefäßchen kommen, wodurch miliare Pseudoabscesse entstehen.

Wir definieren daher histologisch das Ulcus vulvae acutum vornehmlich als Gefäßprozeß, wobei verschieden weite Bezirke des Gefäßbaumes im Stratum papillare und subpapillare, aber auch in tieferen Anteilen des Coriums befallen werden. Durch starke leukocytäre Infiltration der oberflächlichsten Gewebsschichten kommt es zur Geschwürsbildung und entsteht die oberflächlich gelegene eitrige, bzw. eitrig-nekrotische Zone, von der die Infiltration, bzw. Nekrose manchmal auch in Form von Zapfen in tiefer gelegene Anteile greifen. Als Reaktion auf die namentlich auf die Blutgefäße gerichtete schädliche Noxe setzt zunächst starke Gefäßerweiterung mit besonders ausgesprochener Leukocytenchemotaxis ein, wodurch die Gefäßlumina mit Leukocyten nahezu vollgepfropft erscheinen. In weiteren Stadien treten dann die oben ausführlich geschilderten Gefäßwandveränderungen hervor, und es kommt zur Ausbildung der perivasculären Lymphocytenmäntel, während sich im ödematösen, zwischen den Blutgefäßen gelegenen Bindegewebe eine diffus zellige Infiltration, aus Lymphocyten, polynucleären Leukocyten, eosinophilen Zellen und geschwellten Bindegewebszellen bestehend ausbildet. Durch die Gefäßschädigung kommt es des weiteren auch zum Austritt roter Blutkörperchen, wodurch sowohl in oberflächlich als auch in tiefer gelegenen Anteilen des Coriums hier und da geringe Blutungen auftreten, die aber keinesfalls den Vergleich mit den ausgedehnten Hämorrhagien des Ulcus gangraenosum (nosocomiale) aushalten.

Schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit findet dieser hochgradige entzündliche Prozeß ein Ende, wodurch weitere Gefäßveränderungen und das Auftreten von Nekrosen in der Infiltratzone vermieden werden. Die energisch einsetzende reaktive Entzündung des Bindegewebes hebt den oberflächlich gelegenen eitrig-nekrotischen Schorf ab und führt zu seiner gänzlichen Abstoßung, worauf der normalen Wundheilung nichts mehr im Wege steht; durch rasche Überhäutung heilt der Prozeß, meist mit Hinterlassung sehr zarter Närbchen, vollkommen ab.

Wie aus dieser histologischen Beschreibung des Ulcus vulvae acutum hervorgeht, zeigt das mikroskopische Bild in keinem seiner Entwicklungsstadien Ähnlichkeit mit tuberkulösen Haut- oder Schleimhaut-



veränderungen und nirgends Primärefflorescenzen im Sinne der für Tuberkulose charakteristischen Tuberkelknötchen. Es liegt daher nicht nur klinisch, sondern auch auf Grund des histologischen Bildes keinerlei Anlaß vor, von einem „Ulcus pseudotuberculosum“ zu sprechen.

Bezüglich des histologischen Nachweises des Bacillus crassus sei erwähnt, daß die Stäbchen regelmäßig und in großer Zahl in den nach Gram, Pappenheim oder Giemsa gefärbten Schnitten auffindbar waren; sie liegen in den oberflächlichen Anteilen der Eiterschicht, fehlen jedoch im eigentlichen, tiefer gelegenen, massigen Infiltrat. Falls dem Stäbchen, wie anzunehmen ist — die dafür sprechenden Momente wurden an anderer Stelle ausführlich erörtert — ätiologische Bedeutung in der Genese des Ulcus vulvae acutum zukommt, müßte man für das Auftreten des mächtigen Infiltrates die Annahme einer Fernwirkung, etwa durch ein in die Tiefe des Gewebes diffundierendes Toxin machen. Eine derartige Vorstellung scheint uns von vornherein nicht abgelehnt werden zu dürfen, nachdem auch bei anderen Mikroben auf bestimmte Zellen und Zellkomplexe spezifisch eingestellte Giftwirkungen selbst in beträchtlicher Entfernung vom lokalisierten Bakterienherd einwandfrei nachgewiesen werden können, z. B. bei Tetanus. Auch bei der Harnröhrengonorrhöe findet man starke, entzündliche Veränderungen des Bindegewebes, obwohl der Gonokokkus in der Regel nur auf dem Epithel oder in den oberflächlichen Epithellagen parasitiert. Die Richtigkeit der hier zunächst mit Vorbehalt geäußerten Ansicht vorausgesetzt, müßte es die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, den Nachweis zu führen, ob sich etwa mit abgetöteten Kulturen des B. crassus oder mit etwaigen Toxinen desselben auf experimentellem Weg ähnliche Gewebsbilder, wie sie in vorliegender Arbeit für das Ulcus vulvae acutum beschrieben worden sind, erzeugen lassen.

Zur Morphologie der Spirochaeta pallida.

Von

Dr. **Johann Saphier.**

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu München [Direktor: Prof. Dr. Leo Ritter von Zumbusch].)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. April 1921.)

In der Frage der Syphilisforschung spielt die Form und die Fortpflanzungsart der Spirochaeta pallida seit ihrer Entdeckung eine sehr wichtige Rolle. Für den Kliniker ist es — wie Oelze richtig bemerkt — (Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 50) — unbedingt erforderlich, sich an die E. Hofmannsche Definition des Spirochaeta pallida zu halten. Oelze hält es auch für notwendig, daß der Kliniker die „Hofmannsche Regel" berücksichtigt, wonach die Diagnose Pallida nur zu stellen ist, wenn sie sich im Präparat ausschließlich vorfindet. Für die Entwicklung der Spirochätenlehre wäre es selbstverständlich eine zu eng gezogene Grenze. Außerdem liegt eine ganze Anzahl von Untersuchungen und Befunden vor, die bereits mehr als Ausnahmen in der Regel darstellen. Sie verdienen nicht nur rein theoretisches, sondern auch in vielen Beziehungen ein großes praktisches Interesse. Von Anfang an wurden aus den morphologischen Befunden weitgehende Schlüsse gezogen oder zum mindesten angedeutet.

Es sei hier an die Befunde Noguchis erinnert, der in den Jahren 1910—1911 drei Stammarten der Pallida gezüchtet hat: Durchschnittsformen (0,25 μ breit), dickere (0,30 μ breit) und dünnere Formen (0,20 μ). Gleichzeitig konnte Noguchi feststellen, daß die dünneren Spirochäten sich durch lebhaftere Bewegungen und höhere Virulenz dem Kaninchen gegenüber auszeichneten. Die letztere bestand vor allem in einer sehr kurzen Inkubationsfrist (10—14 Tage). Hier ist also die biologische Eigenschaft an die morphologische gebunden.

Die zuerst von Selenew beobachteten, von Fouquet als „gestreckte Formen" bezeichneten Spirochäten sind allgemein bekannt. Ganz einwandfrei sind sie im Gewebe mittels der Levaditi-Methode darstellbar. Knötchen an den Enden oder im Verlauf des Spirochätenleibes wurden bereits unmittelbar nach der Entdeckung der Pallida beobachtet, u. a. von Herxheimer. Geißeln beobachtete noch Schaudinn selbst; sie wurden dann von E. Hoffmann „Endfäden" genannt.

Bezüglich der Fortpflanzung der Pallida möchte ich ganz kurz drei Arbeiten erwähnen, die in ihren Schilderungen der Befunde und in der Deutung derselben



wohl etwas zu weit gehen dürften. Die erste betrifft die Mitteilungen von Krzysztalowicz und Siedlecki, die u. a. neben der ungeschlechtlichen Vermehrung durch Längsteilung auch einen geschlechtlichen Fortpflanzungsmodus der Spirochaeta pallida angenommen haben. Diese Ansicht haben sie später nicht in vollem Umfang aufrechterhalten, aber auch ihre modifizierten Angaben wurden von mehreren Autoren für „unbewiesen und haltlos" erklärt. Der zweite Autor Ross fand bei 143 Syphilitikern im Plasma der mononucleären Leukocyten Einschlüsse (Kurloffkörper), die von einem chromatinhaltigen Zellwall umgeben waren; er bezeichnete sie als „Lymphocytozoon cobayae". Außerdem zeigen sich seiner Ansicht nach runde oder birnenförmige Körper gleicher Art zwischen den roten Blutkörperchen, die als die primären Parasiten angesehen werden. Ross spricht von Mikro- und Makrogameten. — In ähnlichen Bahnen bewegt sich die Theorie Mc Donaghs, der in der Spirochäte eine Ähnlichkeit mit Spermatozoen sieht und glaubt, sie könne nur der Vermehrung dienen. In einer ausführlichen Arbeit mit zahlreichen schematischen Zeichnungen bringt er die „Lebenshistorie des Organismus der Syphilis", den er in die Klasse der Sporozoen, Unterklasse Telosporidien, einreiht; am Schluß des Lebenszyklus entstehen die Sporen. „Die Ordnung ist unzweifelhaft die der Coccidien und die geeignetste Spezies Leukocytozoon, weshalb ein angenommener Name für den syphilitischen Parasiten sein würde: Leukocytozoon syphilidis".

Diese Befunde wurden sogar von einigen Autoren bestätigt, besonders die von Ross. Über ihr weiteres Schicksal ist vorläufig kaum etwas Bestimmteres vorauszusagen, ebenso über die ganz eigenartigen Mitteilungen von Karl Spengler (und Fuchs v. Wolfring). Karl Spengler kommt zu dem Schluß, „daß es keine sicheren morphologischen Kennzeichen für die Artdiagnose der Spirochaeta pallida gibt". Unter anderem hält er die Pallida für den von der Hülle entkleideten Zentralfaden des sog. Refringenstypus.

So sieht in ganz groben Zügen die Frage der Morphologie und der Fortpflanzung der Spirochaeta pallida aus.

Nicht minder chaotisch ist die Stellungnahme verschiedener Autoren bezüglich der Frage, ob die Spirochaeta pallida zu den Protozoen oder zu den Bakterien zu rechnen sei. Während die meisten Autoren, vor allem Schaudinn selbst, sie zu den Protozoen stellen, zählen sie so ernste Forscher wie Levaditi und Doflein zu den pflanzlichen Parasiten.

Auf dem Naturforscherkongreß in Wien 1913 teilte Meirowsky seine Befunde mit, die er dann (1914) in seiner Monographie: „Studien über die Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten" (Springer, Berlin) festgelegt hat. Sie erregten ein großes Aufsehen, um so mehr, als er daraus über die Fortpflanzung der Pallida und ihre Stellung im System gewisse Schlüsse zog, die von mehreren Seiten angezweifelt, manchmal sogar recht leidenschaftlich angegriffen worden sind. Die Mehrzahl der sich zur Diskussion meldenden Teilnehmer sprach sich gegen die Deutung seiner Befunde aus, indem sie die von ihm beschriebenen Formen als Degenerationserscheinungen auffaßten; manche gingen noch weiter und behaupteten, es seinen bloß Kunstprodukte, Farbstoffniederschläge usw. Im weiteren Verlaufe der Forschungen auf diesem Gebiete wurden jedoch seine Befunde bestätigt, auch bezüglich der Deutung, zum Teil jedoch wurde in mehr oder weniger objektiver Weise dagegen Stellung genommen. Die Bestätigungen der Befunde rühren vorwiegend von Japanern (in Neuyork) her.

Die Befunde Meirowskys stützen sich auf das Studium von ungefähr 1000 Präparaten, die mit Panchrom, zum Teil auch nach der Methyl-Methylenviolett-Methode gefärbt waren. Sie enthalten sowohl Kultur- als auch Gewebsspirochäten. Es ist kaum möglich, im Rahmen dieser Arbeit auf alle Einzelheiten der Be-

funde Meirowskys einzugehen. Genauere Aufklärung kann das Studium seiner vorher erwähnten Monographie geben. Hier möchte ich nur in kürzester Form die wichtigsten Ergebnisse jener Untersuchungen anführen, die bloß die Pallida betreffen. In seiner Arbeit unterzog Meirowsky nämlich außer der Pallida auch den Tuberkel- und Leprabacillus und mehrere Spirochätenarten einer eingehenden Untersuchung.

Die Kulturspirochäten (Sowade-Kulturen) unterscheiden sich von den Gewebsspirochäten durch eine größere Polymorphie. So sieht man hier viele gestreckte Formen, wie sie Selenew, Fouquet, E. Hoffmann, Berger u. a. beobachtet und beschrieben haben. Mittels der vitalen Methyl-Methylenviolett-Methode, die Meirowsky zuerst angewendet hat, brachte er den Nachweis der sog. Spirochätenknospen. Es sind ovale oder rundliche Körperchen an der Seite oder am Ende der Spirochäte. Meirowsky nennt sie „Seiten- oder endständige Spirochätenknospen". Diese dürften nach seiner Ansicht den Ausgangspunkt für die Entwicklung der Spirochäten darstellen. Außerdem stellte Meirowsky die Teilungsfähigkeit der Spirochätenknospen fest, die häufig eine genaue Halbierung zeigen. Handelt es sich beispielsweise um eine endständige Knospe, so ist in diesem Falle die Wahrscheinlichkeit der Längsteilung der Spirochäte größer als in den später zu erwähnenden Befunden Schaudinns. Dann wurde eine Stielverbindung zwischen Knospen und Spirochäten nachgewiesen. Durch weitere Teilung der Knospen kommen „Doldenformen" zustande, die in der Regel in nebelartige Massen eingebettet und vorwiegend endständig sind, was bei der Panchromfärbung am schönsten zum Ausdruck kommt. Weiter beobachtete Meirowsky die Loslösung der Spirochätenknospen und Dolden von der Mutterspirochäte; diese sind dann wieder teilungsfähig. Die freien Knospen bestehen außer aus Kopf und Stiel noch aus einer bzw. zwei oder mehreren Windungen. Solche kurze Spirochäten sind häufiger beschrieben worden. Berger bezeichnete solche Formen als Teilungsstadium, die meisten anderen Autoren haben sie als Degenerationserscheinungen erklärt. In Meirowskys vital gefärbten Präparaten zeichneten sie sich gerade durch ihre Häufigkeit und lebhafte Beweglichkeit aus, was gegen die Annahme der Degenerationserscheinungen spricht. Die Lücken im Spirochätenleib faßt Meirowsky als nicht nachweisbare Verbindung zwischen zwei Teilen der Spirochäte auf. Auf diese Weise dürfte die Querteilung stattfinden, die von den meisten als sicher angenommen wird. Die Untersuchung der Kulturspirochäten im Dunkelfeld ergab eine völlige Übereinstimmung mit den Befunden an fixierten Präparaten: Meirowsky beobachtete kleine porzellanweiße Gebilde mit eigenen Bewegungen um den Spirochätenleib; außerdem sah er kleine ringförmige Gebilde, die offenbar denjenigen Spirochätenknospen gleichzusetzen sind, welche im gefärbten Präparat aus einem Ring und einem ungefärbten Zentrum bestehen. Er sah u. a. folgende Bilder: an einem Ende zahlreiche Windungen und Verzweigungen, an anderen teilte sich die Spirochäte und jeder Zweig trug eine große Dolde, die aus zahlreichen stark lichtbrechenden, sehr hellen Körpern bestand. Er bringt noch die Abbildung eines Exemplars, in dem der lang auslaufende, grobe, durch viele Lücken unterbrochene, kaum noch spirochätenähnliche Zweig zu sehen ist. Dieser Zweig stellt vermutlich einen Übergang in die wirkliche Degeneration der Spirochäten dar, nämlich in den von Kruse als „Fragmentation" bezeichneten Vorgang.

Die Beobachtungen an fixierten und mit Panchrom gefärbten Kulturspirochäten ergaben mit den eben zitierten Befunden übereinstimmende Bilder.

Wie erwähnt, hielten zahlreiche Autoren diese Formen für Degenerationserscheinungen. So wendete Noguchi ein, der Nährboden Schereschewskys (erstarrtes Pferdeserum), in dem Sowade seine Kulturen züchtete, sei nicht geeignet:

da dem Nährboden kein steriles Gewebsstück zugefügt wurde, wären hier seiner Ansicht nach die Bedingungen nicht streng anaerob. In seinen Kulturen von Treponema microdentium, welches morphologisch der Pallida am nächsten steht, traten unter nicht streng anaeroben Bedingungen unregelmäßig geformte Exemplare auf („involuted forms"), die jedoch weiter unter streng anaeroben Bedingungen normale Formen produzierten. Diese Tatsache ist sehr interessant. Vielleicht tragen doch die sog. Degenerationsformen den Keim eines neuen Lebens. Am interessantesten ist aber die Tatsache, daß es Meirowsky gelungen ist, an den Spirochäten, die in Noguchischem Nährboden gezüchtet und ihm von Noguchi selbst zur Verfügung gestellt worden sind, seine bisherigen Befunde zu bestätigen (Dermatol. Wochenschr. 71. 1920).

Die Beobachtungen Meirowskys an Gewebsspirochäten führten bei den Untersuchungen im Dunkelfeld, in vital gefärbten und fixierten Präparaten zu demselben Ergebnis: Er fand Spirochäten mit Seiten- und Endknospen, gestielten Knospen und schließlich seiten- und endständigen Dolden. „Diese Bilder sind immer nur in Primäraffekten vorhanden gewesen, die massenhaft lebhaft bewegliche Spirochäten enthielten. Offenbar sind in solchen Fällen die Spirochäten im Stadium lebhafter Vermehrung und Wucherung. Dagegen findet man fast gar keine veränderten Spirochäten in solchen Fällen, in denen sie nur in spärlicher Zahl nachweisbar sind."

Von den Levaditi-Präparaten (Ranke-Heidelberg) der Piagefäße eines kongenitalsyphilitischen Foetus bringt Meirowsky Abbildungen: 1. eine Spirochäte mit einem Endkörperchen, 2. Spirochäten, die zu langen, fädigen Gebilden ausgewachsen sind. Sonst sind Befunde an Hand der Levaditi-Silberimprägnation bis auf die von Sprenger (s. u.) nicht bekannt.

Zusammenfassend kommt Meirowsky zu folgenden Schlüssen:

1. Übereinstimmung der Befunde bei Kultur- und Gewebsspirochäten.

2. Kern, Blepharoblast oder undulierende Membran konnten an der Pallida nicht nachgewiesen werden (bloß eine stärkere Färbbarkeit einzelner Windungen).

3. Geißeln (Endfäden) dürften bei der Querteilung entstehen, und zwar durch das Ausziehen der Spirochäte zu einem Faden.

4. Die Querteilung darf als sicher angenommen werden.

5. Vielleicht auch die Längsspaltung, angesichts des häufigen Vorkommens von Halbierungen der Knospen.

6. Vermehrung der Pallida auf dem Wege der Knospung (Sporenbildung), wobei die dichte Anhäufung chromophiler Substanzen innerhalb des Spirochätenleibes der Knospenbildung vorangehen dürfte, ähnlich wie in Tuberkel- und Leprabacillen. Die Dolden ebenso wie die Knospen sind Jugendformen, vielleicht auch Dauerformen der Spirochäten.

7. Diese Art der Fortpflanzung (durch Sprossung), dann das Fehlen des für Protozoen charakteristischen Baues spricht für die Zugehörigkeit der Pallida zu Bakterien, und zwar vielleicht zu höheren Pilzformen (vgl. „Algiforme Fäden" nach W. H. Hoffmann).

In längeren Ausführungen widerlegt Meirowsky die zahlreichen Einwände, die gegen seine Befunde erhoben wurden bzw. erhoben werden könnten, so den Einwand der Farbstoff- und Nährbodenanlagerungen, der Plasmolyse (Zurückweichen des Zellinhalts von der Zellmembran) und der Plasmoptyse.

Übrigens glaubte auch v. Provazek die Behauptung aufstellen zu dürfen, daß die verschiedenen Plasmaköpfe und -tropfen, die beobachtet wurden, keine bloßen Degenerationsprodukte sind, sondern besondere Ruhestadien darstellen.



Auch Noguchi faßt diese Erscheinungen als Phasen im Lebenszyklus bei der Hühnerspirochäte auf.

Wie bereits erwähnt wurde, blieb bis jetzt die Bestätigung der Befunde Meirowskys nach der Levaditi-Methode im großen und ganzen aus. Sie erscheint mir doch um so wichtiger, als die Kunstprodukte hier noch leichter auszuschalten sind und die Fixierung der Pallida eine der vorteilhaftesten ist. So finden wir in den Untersuchungen von Uhlenhut und Mulzer über die Einwirkung verschiedener, insbesondere chemischer Substanzen auf die Spir. pall. und gallin. u. a. folgendes: „10% Formalin: unmittelbar nach dem Zusetzen und nach zwei Stunden Spirochäten (pallid.) gut erhalten, aber starr und unbeweglich, wie fixiert.“

Die größte Schwierigkeit dürfte jedoch bis jetzt darin bestanden haben, daß die Levaditi-Imprägnation die Spirochäten recht plump und dick erscheinen läßt, ohne Einzelheiten der zarten Struktur. Diesem Übel beugt die Jahnelsche Uranmethode und meine Ammoniakmethode vor. Nachdem ich meine Präparate in bezug auf die Befunde Meirowskys durchgemustert hatte, fiel mir in der Literatur die Arbeit von Sprenger auf: „Über einige morphologische Verschiedenheiten der Spirochaeta pallida im Paralytikerhirn“ (Arch. f. Psych. u. Nervenkr. **61**, H. 3. 1926). Er untersuchte das Gehirn eines 25jährigen Paralytikers, bei dem das Leiden ungefähr ein halbes Jahr gedauert haben dürfte, nach der Jahnelschen Levaditimodifikation (Uranmethode).

Sprenger fand vor allem sehr lange, dünne Exemplare mit zahlreichen Knickungen, so sah er Spirochäten mit 26—32 Windungen, die meist abgeflacht waren, und zwar in der ganzen Ausdehnung, und 0,15 μ breit, also noch dünner als der dünne Typus der Noguchischen Kulturen. Außerordentlich lange Exemplare fand, wie bereits erwähnt wurde, O. Ranke in den Piagefäßen eines kongenitalsyphilitischen Foetus. — Aber auch kurze und dicke Formen fanden sich häufiger als sonst. Kunstprodukte waren ausgeschlossen, da neben den kurzen Exemplaren auch solche von mittlerer und besonders großer Länge und Feinheit lagen. „Die gleiche Bemerkung (daß Kunstprodukte ausgeschlossen sind) muß hinsichtlich des Vorkommens von kleinen kugeligen und kegeligen Körpern gemacht werden, die sich wie die Spirochäten färbten und meist ihnen anlagen. Ihr Durchmesser betrug das Ein- bis Vierfache mittelstarker Spirochäten. Sie lagen meist in Einzahl, häufig aber auch, und besonders die kleineren, zu mehreren an einer Spirochäte. Diese wiederum gehörte, wie ich feststellen konnte, niemals dem langgestreckten und dünnen Typus an, hingegen war sie meist kurz und dick und zeigte häufig nur eine geringe Andeutung von Windungen. Kurze und dicke Formen fanden sich fast nur in Gruppen, Knäueln, Schwärmen und Herden und in ihrer Nachbarschaft vor. Das gleiche trifft für die vielleicht als Dauerformen zu deutenden kugeligen und kegeligen Gebilde zu, die sich ebenfalls fast nur in solchen Gegenden vorfanden, dann aber gleich in großer Menge.“ Dann sagt er weiter: „In einzelnen Spirochätenschwärmen fanden sich in überwiegender Menge Formen von eigentümlich zerbrechlichem Aussehen, meistens feine, zum Teil punktförmige Stäbchen, die in einer Reihe lagen; neben ihnen kurze, noch gewundene Formen, die aus mehreren geschwärzten Teilchen und Teilen bestanden, und auch kurze Spirochäten von normaler Schraubenform und mittlerer Dicke, aber nur geringer Windungszahl. Beherrscht wurde das Bild jedoch durch die vielen kleinen Teilstücke. Manchmal fiel eine weniger gute Färbbarkeit in diesen Schwärmen auf. Sie waren häufig gelblich bis bräunlich gefärbt, während mitten unter ihnen einzelne und gleich am Rande der Schwärme alle Individuen wieder tief schwarz imprägniert waren“[1]. Dann fand er „Einrollungen und Knöpfe“ an einem und an beiden Enden, Ring- und Sternformen

[1]) von mir gesperrt.

sowie Reifen von der doppelten der mittleren Spirochätendicke („Konjugation von zwei Individuen?"). In der Zusammenfassung betont Sprenger, daß die biologischen Änderungen der Protozoen (?) von inneren und äußeren Faktoren abhängen; die äußeren spielen eine besondere Rolle in der Morphologie. Die Befunde Meirowskys scheinen ihm unbekannt zu sein, da er sie nicht erwähnt.

Ich habe die Befunde Sprengers genauer angeführt, da sie sich mit einem Teile meiner Befunde vollständig decken. Meine Untersuchungen umfassen eine ganze Reihe von Präparaten, die nach der von mir modifizierten Levaditi-Methode behandelt worden sind. Die ausführlichere Beschreibung der Methode wurde in der Münchener Wochenschr. 1920 Nr. 12 gebracht. Hier möchte ich nur erwähnen, daß vor allem die Präparate nach der Schnellmethode[1]) einem genaueren Studium unterzogen wurden. Von diesen wurden wieder vorwiegend die Hautschnitte einer ausgetragenen kongenitalsyphilitischen Frucht mit Pemphigus syphiliticus berücksichtigt. Genauere Daten bezüglich der Frucht selbst als auch bezüglich des Stadiums der mütterlichen Syphilis wurden leider nicht erhoben, da es sich mir damals (September—Oktober 1919) bloß um die letzten Kontrollversuche der Methode an großem Material handelte.

Von der ausführlicheren Mitteilung meiner Befunde kann ich insofern absehen, als sie sich, wie oben erwähnt, zum großen Teil mit denen von Sprenger und vor allem mit denen von Meirowsky decken. Am deutlichsten ist es vielleicht den Abbildungen[2]) zu entnehmen.

Bevor ich noch zur Erklärung der Zeichnungen übergehe, in der nur das Wesentliche unterstrichen wird, möchte ich noch folgendes in Erinnerung bringen: In der Ammoniakmethode erscheinen die Spirochäten bedeutend zarter als die in der Originalmethode; sie sind mehr weniger den in den Jahnelschen Präparaten ähnlich. Außer dem Pigment werden (bzw. bleiben) keine anderen Gewebsbestandteile mit imprägniert. Die Spirochäten sind nicht immer gleichmäßig gefärbt. Bei der Reduktion (die der „Ammoniak-Waschung" folgt, wie sie Jahnel in seiner Mitteilung über die Nachprüfung meiner Methode nannte), geben anscheinend viele Spirochäten das Silber bedeutend leichter ab als andere. Daher sind die einen dunkel- bis hellbraun, manchmal so gelb wie das umgebende Gewebe, von dem sie dann gerade noch zu unterscheiden sind, die anderen sind tiefschwarz imprägniert. Dies ist in der Originalmethode Levaditis und auch in den von mir nachgeprüften Modifikationen — die Jahnelsche ausgenommen —

[1]) Meine Schnellmethode: 1. 5 Stunden in 20 proz. Formalin, 2. 5 Stunden in 90 proz. Alkohol, 3. dest. Wasser 10—15 Min., 4. 2 proz. Argent. nitr. (Merk) 12 bis 15 Stunden, 5. 10 proz. Ammoniak 10—15 Min.; 1.—5. geschieht im Paraffinofen. 6. kurz abspülen in dest. Wasser und reduzieren (Pyrogallol-Formalin) 1—2 Stunden in Zimmertemperatur; Schnelleinbettung.

[2]) Die Abbildungen verdanke ich Frl. B. Neresheimer, München.

nicht der Fall. Hiermit dürfte sich diese Methode für morphologische Studien im Schnitt eignen. Die Dicke der Schnitte betrug 6—10 μ.

Wir haben uns für Zeichnungen entschieden, da es sehr schwer ist, Spirochätenbilder im Schnitt mit allen Windungen und Krümmungen, die in verschiedenen Ebenen liegen, photographisch zu fixieren. Die Schwierigkeit wird noch durch die starke (3000fache) Vergrößerung, die wir bei unseren Untersuchungen angewendet haben, gesteigert.


Abb. 1.

Abb. 1 stammt von einem Sklerosenpräparat und stellt eine intensiv imprägnierte Spirochäte mit nicht ganz regelmäßigen Windungen dar. Rechts oberhalb der zweiten Windung (von unten nach oben betrachtet) sitzt dicht an der Spirochäte ein kugeliges Gebilde, ebenso intensiv schwarz und von gleichem Durchmesser wie die Spirochäte selbst. Das Gebilde wird gegen die Spirochäte zu dünner, so daß es den Eindruck einer Stielverbindung macht. Im oberen Drittel des Spirochätenleibes sitzen einander gegenüber zwei kugelige Gebilde, das rechte etwas größer, das linke bedeutend kleiner als das zuerst beschriebene. Sie sitzen der Spirochäte breit auf. Etwas höher sieht man eine dem ersten Gebilde ähnliche Knospe.

Abb. 2—6 stammen von 2 Hautpräparaten der am Pemphigus syphiliticus zugrunde gegangenen Frucht. Die der Abb. 2 und 6 entsprechenden Exemplare liegen in der tieferen bzw. mittleren Cutisschicht, die übrigen (3, 4 und 5) in den tieferen Partien der subpapillären Cutisschicht.


Abb. 2.

Abb. 2. Am auffallendsten ist hier die unregelmäßige Form und die ungleichmäßige Imprägnierung. Der unterste (in der tiefsten Ebene liegende) Teil weist starke, spitzwinkelige Knickungen auf, so daß er eine W-ähnliche Figur bildet, wobei ein Arm (der dritte vom Ende) äußerst zart und dünn ist. Der mittlere Teil des Spirochätenleibes besteht aus drei unregelmäßigen Windungen. Hier sieht man ziemlich große hellere Partien von dunkelbrauner Farbe, in welchen unregelmäßig geformte schwarze Stellen auffallen. Gegen das Ende zu teilt sich die Spirochäte in 2 kurze Äste, die mit 2 kaffeebohnenartigen, mit den flachen Seiten zueinander gewendeten, intensiv imprägnierten Verdickungen enden.

Dieses Bild ist kaum anders zu deuten als eine Teilung der endständigen Knospe, wobei die Teilung bereits auf den Spirochätenleib selbst übergreift. Dies wäre der Typus der Längsteilung. Dagegen könnte man in dem zarten Arm des W-ähnlichen unteren Endes den Beginn der Querteilung erblicken.


Abb. 3.

Abb. 3. Die erste Spirochäte (links) beginnt (oben) als ein dünner, mäßig imprägnierter Faden mit einem kleinen Endknötchen; nach zwei Windungen nimmt sie an Dicke, zum Teil auch an Farbkraft zu und weist zwei Knötchen im Innern auf. In der Mitte ist sie am dicksten. Hier teilt sie sich in zwei fast gleich lange „Tochterfäden“ mit Endknötchen, oder man kann auch das Bild so auffassen — was mir richtiger erscheint —, daß der Teil, der rechts abzweigt, die Fortsetzung der Mutterspirochäte ist, dagegen der linke Zweig eine Sprossung mit dem Endkörperchen darstellt. Der linke Zweig weist ebenfalls eine Verdickung auf. Die Windungen dieser Zweige sind flacher als die der Mutterspirochäte; weder die einen noch die anderen weisen eine Gleichmäßigkeit auf. Sie sind allerdings deutlich ausgeprägt.

Diese Spirochäte hat eine auffallende Ähnlichkeit mit der Abbildung im „Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung“ Tafel XIX, Abb. 1

von E. Hoffmann. In der Erklärung der Abb. schreibt Hoffmann: „In der Abbildung ist bei sehr starker Vergrößerung (2250: 1) ein Exemplar wiedergegeben, das an dem einen Ende als einfacher dünner Faden beginnt, um nach der Mitte hin anzuschwellen und in zwei dünnere, genau gleich lange Tochterfäden überzugehen. Die Windungen sind gut ausgeprägt. Vielleicht handelt es sich hier um ein in Längsteilung begriffenes Exemplar; bekanntlich gibt Schaudinn in seiner Nachlaßarbeit an, daß er diesen Vorgang dreimal an lebenden Spir. pallidae beobachtet habe.“ Bei dieser Gelegenheit möchte ich noch an die von E. Hoffmann erwähnten „hantelartigen Spirochäten“ erinnern: „Besonders hingewiesen sei auf die hantelartigen Spirochäten, welche aus zwei Endkügelchen bestehen, die durch einen kurzen, geraden oder noch mit Windungen versehenen dünnen Faden verbunden sind.“ (Atlas, Text zu Tafel XXVIII, Abb. 2, auch Tafel XXVII, Abb. 4.) Allem Anschein nach hält er diese Spirochäten nicht für eine Degenerationsform, zum mindesten bringt er es hier nicht zum Ausdruck.

Die in der Abb. 3 rechts abgebildete zweite Spirochäte fällt durch ihre ungleichmäßige Dicke auf. Sie bildet eine fast rechtwinklige Figur mit ungefähr gleich langen Armen. Die Windungen des linken Armes sind völlig unregelmäßig im Gegensatz zu den ziemlich regelmäßigen Windungen des rechten Armes. Der linke Arm ist auch bedeutend dünner, gegen die Mitte (den Winkel) zu wird er dicker; er erscheint auch schwächer gefärbt als der rechte Arm. Im Spirochätenleib selbst sieht man zwei kugelige pyknotische Verdickungen. In der zweiten Hälfte der Spirochäte (rechts) findet sich eine kugelige Knospe, die durch einen breiten, ziemlich langen Stiel mit der Mutterspirochäte verbunden ist. Sowohl die Knospe als auch der Stiel sind ziemlich intensiv imprägniert.



Abb. 4.

Abb. 4 stellt eine Spirochäte mit dreieinhalb gleichmäßigen Windungen dar. Sie ist normal dick, intensiv imprägniert; bloß die oberste Windung ist auffallend schwach gefärbt. Dieser Windung sitzt ein Haufen dicht nebeneinander liegender kugeliger Gebilde auf. Es sind im ganzen 6 Kügelchen, von denen eine Hälfte intensiv, die andere etwas schwächer imprägniert ist. Ihr Durchmesser entspricht mehr weniger dem der Spirochäte. Sie scheinen in einen zarten Schleier gehüllt zu sein, der nur bei einer bestimmten Beleuchtung zu sehen ist und hier nicht abgebildet wurde.

Dieses Gebilde entspricht der „Doldenform“. Die ziemlich gleichmäßige Imprägnierung der Spirochäte, die gleichmäßigen Windungen schließen mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit den Verdacht irgendeines Degenerationsvorganges aus. Angesichts der geringen Zahl der Windungen der Spirochäte wäre anzunehmen, daß es sich hier nicht um eine „Doldenbildung“ handelt, sondern daß die von einer Spirochäte bereits losgelöste Dolde eine neue zur Sprossung bringt.

Abb. 5.

Abb. 5. Links findet sich eine kurze Spirochäte mit ziemlich steilen Windungen, intensiv imprägniert. An einem Ende sieht man ein kleines kugeliges Gebilde, welches mittels eines gerade noch sichtbaren kurzen Streifens mit einem zweiten gleichgroßen Knötchen in Verbindung steht. Am anderen Ende trägt die Spirochäte ein großes kugeliges Gebilde, dessen Durchmesser fast der vierfachen Dicke der Spirochäte entspricht. Es ist in der Mitte ausgespart und erinnert ein wenig an die Ringform, die zuerst von Berger und von Meirowsky, von dem letzteren sowohl im Dunkelfeld als auch in gefärbten Präparaten beobachtet worden sind. Meirowsky faßt diese Gebilde ebenfalls als Knospen auf. — In demselben Gesichtsfeld waren die hier abgebildeten komma- und punktförmigen Körperchen zu sehen. Rechts oben ist ein intensiv imprägniertes Kügelchen mit einem kurzen,



schwach gefärbten, kegelartig zugespitzten Ausläufer; rechts unten von der Mitte sieht man zwei ähnliche Gebilde, nur haben hier die Knötchen eine mehr längliche (ovoide) Form und die Ausläufer sind etwas länger und zarter. Sie liegen dicht nebeneinander, so daß sie sich berühren. Diese kommaartigen Gebilde dürften als freie Knospen mit beginnenden Sprossungen aufgefaßt werden. Als Knospen, die mit den Spirochäten nicht mehr in Zusammenhang stehen, dürften auch die runden punktförmigen Gebilde aufgefaßt werden, die in Haufen bzw. einzeln im rechten unteren Eck zu sehen sind. — Von manchen Autoren wird in den Beschreibungen der Spirochäten erwähnt, daß die punktförmigen Gebilde Querschnitte der Spirochäten seien. Demgegenüber muß betont werden, daß im histologischen Schnitt (von normaler Dicke) durch die parallaktische Verschiebung leicht festgestellt werden kann, ob es sich um ein punktförmiges Gebilde oder um den Querschnitt einer Spirochäte handelt.

Abb. 6. Links ist eine lange Spirochäte mit 14 ziemlich gleichmäßigen, etwas abgeflachten Windungen. Die gleichmäßige, geringe Farbkraft der Spirochäte ist um so auffallender, als sie von äußerst intensiv imprägnierten, allerdings bedeutend kürzeren Exemplaren umgeben war; Zufall oder Kunstprodukt ist somit ausgeschlossen. Es liegt daher der Verdacht nahe, daß es sich hier um ein Individuum handelt, welches zwar morphologisch fast vollkommen ausgebildet erscheint, funktionell dagegen keine Bedeutung mehr hat und vielleicht bereits im Absterben begriffen ist. Darauf dürfte vor allem die schwache Farbkraft der Spirochäte hindeuten. Bei dieser Gelegenheit möchte ich auf einen Satz in meiner vorher erwähnten Mitteilung aufmerksam machen. Ich schrieb damals noch, ohne die Monographien Meirowskys genauer und die Arbeit von Sprenger überhaupt gekannt zu haben, folgendes: „Man findet mitunter auch kaum gefärbte Spirochäten, oft unter sonst tief imprägnierten (absterbende Exemplare?).“

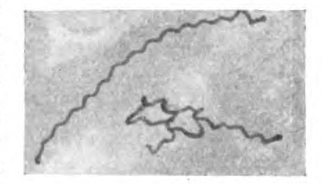


Abb. 6.

Rechts unten sieht man ein Konvolut von Spirochäten mit ungleichmäßigen Windungen, die im allgemeinen schwach und nur hier und da etwas intensiver imprägniert sind. An einem Ende sieht man auch ein Knötchen. Ob es sich hier um eine „Agglomeration“ mit zufälligen Verschlingungen oder auch stellenweise um richtige Verzweigungen handelt, kann schwer entschieden werden. Solchen Schwierigkeiten begegnet man häufig.

Von der Abbildung uncharakteristischer, meist amorpher, im besten Falle stäbchenförmiger Gebilde wurde abgesehen. Sie waren manchmal ziemlich intensiv gefärbt. Vielleicht handelt es sich hier um Spirochätentrümmer mit chromophilen Resten.

Die Spirochäten in der Epidermis, der Papillarschicht und in den oberen Schichten der Subpapillarschicht wurden in den Untersuchungen nicht berücksichtigt, da sich hier das Pigment störend bemerkbar machte.

Es erübrigt sich, auf die weitgehende Übereinstimmung meiner Befunde mit denen Meirowskys nochmals hinzuweisen. Sie bestätigen, ebenso wie die Befunde Sprengers, die Untersuchungsergebnisse Meirowskys im histologischen Schnitt. Die Deutung dieser Gebilde als Fortpflanzungsformen bricht sich immer mehr Bahn.

Was die Stellung im System anlangt, so dürfte die Ansicht Meirowskys, der die Spirochäten zum Pflanzenreich zählt, wohl richtig sein. Doflein schreibt in seinem Lehrbuch der Protozoenkunde (1916):

„Ihrem Bau, ihrer Fortpflanzungsweise und ihren Lebenserscheinungen nach sind die Spirochäten den Bakterien viel enger anzugliedern als den Protozoen.“ „Mit den Bakterien ... bilden sie eine niedriger organisierte Gruppe von monerenähnlichen Lebewesen.“

Nach Fertigstellung der Arbeit erschien im 129. Band des Archivs f. Dermatol. und Syphilis eine interessante Mitteilung von Antoni, welcher durch außerordentlich günstigen Zufall sehr lange Zeit (4—6 Wochen) einzelne Spirochätenexemplare des Reizserums im Dunkelfeld beobachten und die Untersuchungsergebnisse Meirowskys vollständig bestätigen konnte.

(Aus der Universitäts-Hautklinik in Breslau [Vorstand: Geheimrat Jadassohn].)

Über rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten.

Von
Dr. **Hermann Werner Siemens.**

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. April 1921.)

Vor kurzem habe ich in diesem Archiv versucht, den Beweis zu erbringen, daß die rezessive Vererbung nicht nur, wie man schon lange weiß, bei den Augen- und Nervenleiden, sondern auch bei den Hautkrankheiten eine entschieden wichtige Rolle spielt[1]). Für einen anderen, ganz allgemein wohl noch selteneren Vererbungsmodus, nämlich für die rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung, ist es nun bisher meines Wissens sowohl in den Kreisen der Dermatologen als in denen der Vererbungstheoretiker überhaupt noch völlig unbekannt geblieben, daß er auch bei Dermatosen in zum Teil sehr instruktiven Fällen angetroffen wird. Ich möchte deshalb auf diese bisher übersehene Tatsache hinweisen und sie mit einigen Beispielen belegen.

Freilich ist es schon den Autoren der in Betracht kommenden Publikationen zum Teil nicht entgangen, daß das von ihnen beschriebene Leiden anscheinend nur das männliche Geschlecht betraf, also eine „Geschlechtsabhängigkeit" erkennen ließ. Auch haben bereits Wechselmann und neuerdings Meirowsky einzelne der betreffenden Krankheiten bezüglich ihrer Vererbung mit der Hämophilie und der Hemeralopie verglichen[2]). Seit das Wesen der rezessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung aufgedeckt ist, scheint aber noch von keiner Seite erkannt worden zu sein, daß die noch näher zu beschreibenden Dermatosen gerade dieser Art der geschlechtsabhängigen Vererbung angehören, was

[1]) Siemens, Über Vorkommen und Bedeutung der gehäuften Blutsverwandtschaft der Eltern bei den Dermatosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **132**, 206. 1921.

[2]) Die Berechtigung zu diesem Vergleich ist allerdings für die Hämophilie fraglich (s. u.) und kann auch für die Hemeralopie nur insoweit zugestanden werden, als man dabei lediglich an die myopische Form dieses Leidens denkt; denn die nicht mit Myopie verbundene Hemeralopie läßt in ihren typischen Fällen keine Geschlechtsabhängigkeit erkennen, sondern vererbt sich wahrscheinlich einfach dominant. Dagegen ist der Vergleich mit der Farbenblindheit und mit gewissen Formen der Muskelatrophie, den Meirowsky außerdem heranzieht, zutreffend.



weit über die bekannt gewordenen Stammbäume hinaus Schlüsse über das Verhalten der betreffenden Leiden beim Erbgange gestattet.

Über das Wesen der rezessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung möchte ich mich hier kurz fassen, da ich auf diese Dinge in meiner „Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie" schon ausführlich eingegangen bin und folglich nur darauf zu verweisen brauche[1]). Die einzelnen Erbanlagen müssen, wie ich a. a. O. dargelegt habe, als Erbanlagen**paare** gedacht werden. Dementsprechend würde die Erbformel eines in allen Anlagen homozygoten (gleichanlagigen) Individuums lauten: AA BB CC DD ... NN. Wäre das Individuum in einzelnen Erbeinheiten heterozygot (verschiedenanlagig), so erhielte man Erbformeln etwa folgender Art: Aa BB Cc DD ... XX, oder Aa Bb CC DD ... Xx, oder ähnlich. Die betreffenden Individuen wären also in bezug auf einzelne Erbanlagen heterozygot (z. B. Aa), in bezug auf andere homozygot (z. B. DD). Nun befindet sich aber, wie die experimentelle und besonders auch die zytologische Vererbungsforschung gezeigt haben, in der Erbformel eines jeden Menschen (und überhaupt jeden Säugers) außer den gewöhnlichen Erbanlagepaaren noch ein Erbanlagenpaar, das dadurch eine Sonderstellung einnimmt, daß es beim Mann stets heterozygot, beim Weibe stets homozygot ist. Von dieser Erbeinheit, die wir mit WW bzw. Ww bezeichnen, hängt die Entscheidung über die Geschlechtsbestimmung ab. Wir nennen sie deshalb **die geschlechtsbestimmende Erbeinheit**. Infolge der Existenz dieser geschlechtsbestimmenden Erbeinheit ist also die Erbformel jedes [im übrigen homozygoten][2]) Weibes AA BB CC DD ... NN WW und die eines (im übrigen homozygoten) Mannes AA BB CC DD ... NN **Ww**. Lassen wir nun die übrigen Erbeinheiten, welche in keiner idioplasmatischen Beziehung zum Geschlecht stehen, vorläufig unberücksichtigt (was man um so eher tun kann, als ja eine Erbformel sowieso niemals ein vollständiges Bild über den gesamten Erbanlagenbestand gibt, sondern nur eine Übersicht über diejenigen Erbanlagen, die uns bekannt sind), so erhalten wir für das Weib die Erbformel WW, für den Mann Ww.

Befindet sich nun an einer W-Anlage eine pathologische Veränderung, die rezessiv (überdeckbar) ist gegenüber dem normalen W, und deuten wir in unserer Formelsprache die krankhafte Variation durch einen unten an das W angefügten Strich an, so wird das W,W-Weib äußerlich gesund sein, dem WW-Weib äußerlich gleichen, da ja unserer Voraussetzung nach das gesunde W seinen krankhaften W,-Paarling über-

[1]) **Siemens**, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. J. Springer, Berlin 1921. (229 S.)

[2]) Ich bemerke dazu, daß vollkommene Homozygotie beim Menschen überhaupt nicht vorkommt, entgegen einer verbreiteten Meinung auch niemals bei eineiigen Zwillingen.



decken soll. Der W,w-Mann wird dagegen stets auch äußerlich krank sein, da das w nach der sog. Presence-Absence-Formulierung ja nur das Fehlen von W ausdrückt und folglich kein Anlagepaarling vorhanden ist, der die pathologische W,-Anlage an der Manifestation hindern könnte. Ein Mann, der die pathologische Anlage besitzt (W,w), ist also stets auch manifest krank, ein Weib (W,W) ist dagegen äußerlich gesund, wenn die Krankheitsanlage nicht in homozygoter (gleichanlagiger) Form vorhanden ist: W,W,.

Wollen wir nun wissen, wie sich die rezessiven Krankheitsanlagen, die an die geschlechtsbestimmende Erbeinheit (an die W-Einheit) gebunden sind, beim Erbgange verhalten, so müssen wir uns zuvor klarmachen, wie sich die W-Einheit selbst bei der Vererbung verhält. Da die Geschlechtszellen infolge der Reduktionsteilungen, die ihrer Reifung vorhergehen, von jedem Erbanlagenpaar nur einen Paarling erhalten, so empfängt jede weibliche Geschlechtszelle, da jede Körperzelle des Weibes das Anlagenpaar WW besitzt, ein W. Von den männlichen Geschlechtszellen erhält aber nur die Hälfte das W, die andere Hälfte ein w, da ja jede Körperzelle des Mannes und folglich auch seine Urgeschlechtszelle das Erbanlagenpaar Ww besitzt. Es existieren also nur einerlei Ei-, aber zweierlei Samenzellen. In unserer Formelsprache läßt sich der Vorgang in folgender Weise anschaulich darstellen.

WW × Ww (Weib × Mann)

Geschlechtszellen: 1. W

2. W oder w

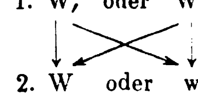
Mögliche Kombinationen: WW (Weib)
Ww (Mann).

Wir erhalten also bei jeder Zeugung im Durchschnitt zur Hälfte Weiber, zur Hälfte Männer. Dieses Ergebnis steht mit der sog. Sexualproportion (100 Mädchen-: 106 Knabengeburten) nur scheinbar im Widerspruch. Doch würde mich ein Eingehen auf diese Verhältnisse hier zu weit führen (vgl. meine „Einführung").

Besitzt nun ein Weib die rezessive Krankheitsanlage in heterozygoter Form, ist sie also ein W,W-Weib, so ist sie, wie wir dargelegt hatten, äußerlich gesund. Bei einer Ehe mit einem gesunden Mann erhalten wir jedoch folgendes Ergebnis:

W,W × Ww (heterozygot krankes, äußerlich gesundes Weib × gesunder Mann)

Geschlechtszellen: 1. W, oder W



2. W oder w

Kombinationsmöglichkeiten: W,W (heterozygot krankes, äußerlich gesundes ♀)
W,w (manifest kranker ♂)
WW (gesundes ♀)
Ww (gesunder ♂)

Das heißt also: Wenn ein latent krankes Weib (ein sog. „Konduktor") einen gesunden Mann heiratet, so sind im Durchschnitt die Hälfte der Söhne krank, sämtliche Töchter (äußerlich) gesund.

Ist der Mann der kranke Teil, so liegen die Verhältnisse ganz anders:

WW × W,w (gesundes ♀ × kranker ♂)

Geschlechtszellen: 1. W

2. W, oder w

Kombinationsmöglichkeiten: W,W (Konduktor-♀)
Ww (gesunder ♂).

Ein kranker Mann kann also weder seine Krankheit noch auch nur seine krankhafte Erbanlage jemals auf einen seiner Söhne übertragen; denn die Söhne erhalten von ihm ja stets den w-Paarling — sonst wären sie ja nicht männlichen Geschlechts! Dagegen sind sämtliche Töchter eines behafteten Mannes Konduktoren, d. h. sie enthalten die krankhafte rezessive (überdeckte) Erbanlage in heterozygoter Form.

Da die Krankheitsanlage, wie wir vorausgesetzt hatten, rezessiv (überdeckbar durch ihre Paarlingsanlage) ist, so kann ein manifest krankes Weib nur dann entstehen, wenn beide W affiziert sind, d. h. also, wenn das Weib homozygot krank ist: W,W,. Dieser Fall kann aber nur dann eintreten, wenn ein kranker Mann ein Konduktor-Weib heiratet. **Ein an einer rezessiv-geschlechtsgebundenen Krankheit leidendes Weib hat also stets einen gleichfalls behafteten Vater.** Der Vorgang ist folgender:

W,W × W,w (Konduktor-♀ × kranker ♂)

Geschlechtszellen: 1. W, oder W

2. W, oder w

Kombinationsmöglichkeiten: W,W, (manifest krankes ♀)
W,w (kranker ♂)
W,W (Konduktor-♀)
Ww (gesunder ♂).

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die rezessiv-geschlechtsgebundenen Krankheiten **sehr viel häufiger bei Männern als bei Wei-**

bern manifest angetroffen werden. Bei denjenigen dieser Leiden, welche allgemein sehr selten sind (und das ist die große Mehrzahl!), wird man manifest kranke Weiber überhaupt vergeblich suchen, da ein behafteter Mann nur eine außerordentlich geringe Wahrscheinlichkeit haben wird, sich mit einem Weib zu verbinden, die ausgerechnet die gleiche seltene Erbanlage in sich trägt; relativ am größten wäre noch diese Wahrscheinlichkeit, wenn er eine Verwandte heiraten würde. Die Belastung mit elterlicher Blutsverwandtschaft spielt aber hier im Gegensatz zu den einfach-rezessiven Leiden nur dann eine Rolle, wenn es sich um die Eltern kranker Weiber handelt, während es für die Männer, die ihre krankhafte Erbanlage ja stets von der Mutter empfangen, ganz gleichgültig ist, ob diese Mutter einen verwandten oder einen nichtverwandten Mann geheiratet hat.

Auch bei weniger seltenen rezessiv-geschlechtsgebundenen Krankheiten ist jedoch der Unterschied in der Häufigkeit des Leidens bei Männern und bei Weibern sehr groß. Die Dichromasie befällt z. B. in der europäischen Bevölkerung etwa 4% aller Männer, während nach den statistischen Zählungen nur $^1/_3$ bis $^1/_{20}$% der Weiber dichromat sind. Die rezessiv-geschlechtsgebundenen Krankheiten erwecken also, besonders wenn sie allgemein sehr selten sind, sehr leicht den Eindruck, als ob sie geschlechtsbegrenzt wären, und zwar ausschließlich auf das männliche Geschlecht. Dieser Eindruck beruht aber, wie wir sahen, auf einer Täuschung; die Bedingungen zum Zustandekommen manifest kranker Weiber sind bei den in Rede stehenden Krankheiten nur besonders selten erfüllt, aber theoretisch möglich ist die Entstehung affizierter Weiber in jedem Fall.

Nach diesen theoretischen Erörterungen können wir uns der Frage zuwenden, woran die rezessiv-geschlechtsgebundenen Krankheiten bei der Betrachtung von Familienstammbäumen zu erkennen sind. Ein kranker Mann hat, wie wir zeigen konnten, ausschließlich Töchter, die Konduktoren sind, und nur gesunde Söhne:

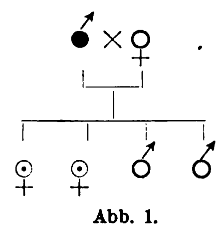


Abb. 1.

Heiratet die Tochter einen gesunden Mann, so sind im Durchschnitt die Hälfte ihrer Söhne krank, die Hälfte ihrer Töchter Konduktoren, während die Nachkommen der Söhne natürlich sämtlich freibleiben müssen.



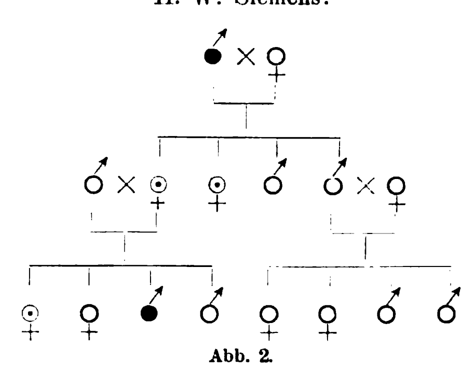


Abb. 2.

Die Vererbung geht hier also **vom Großvater über die** (gesunde!) **Tochter auf den Enkel.** Dieses Verhalten ist für die rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung besonders charakteristisch. Hat nun aber die Tochter zu wenig oder gar keine Söhne, so geht die Vererbung vom Großvater über die gesunde Tochter und die gesunde Enkelin auf den Urenkel:

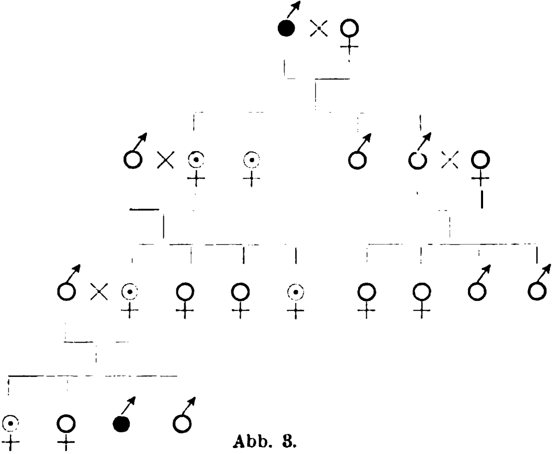


Abb. 3.

Ist es jedoch aus der Erinnerung geschwunden, daß schon der Urgroßvater das betreffende Leiden gehabt hat, so kann die Ursache des Leidens völlig rätselhaft bleiben:

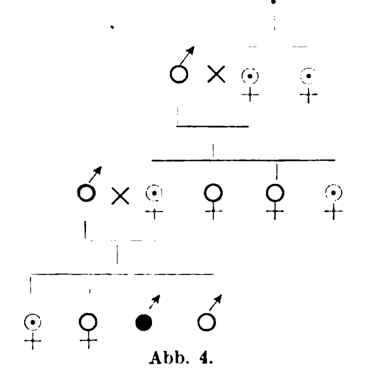


Abb. 4.

Meist aber werden uns dann ähnliche Erkrankungen in anderen Zweigen der Familie auf die richtige Spur leiten; dabei wird die Verbindung zwischen den behafteten Familienmitgliedern ausschließlich durch (äußerlich gesunde) Weiber hergestellt, etwa so wie in dem folgenden Stammbaum:

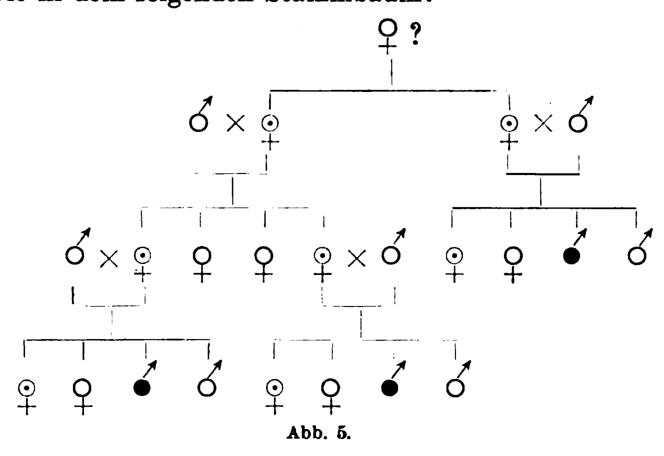


Abb. 5.

Daß dabei im allgemeinen nur Männer behaftet sein können, begründeten wir schon.

Diese Art der Erblichkeit gestattet auch die Weitervererbung solcher Leiden, die den Behafteten das Heiraten unmöglich machen, oder die gar vor Erlangung der Geschlechtsreife regelmäßig zum Tode führen. Die Erhaltung und Verbreitung der Krankheit wird dann eben durch die (äußerlich gesunden) Weiber besorgt. In diesen Fällen ist also der „behaftete Urgroßvater“, von dem wir bei unseren Deduktionen ausgegangen waren, nicht nur in Vergessenheit geraten, sondern er war tatsächlich nicht behaftet, sondern das Leiden stammte von der Urgroßmutter, die ein Konduktorweib gewesen ist, und ihrerseits ihre krankhafte Erbanlage von der Mutter her empfangen hatte usf. Ein krankes Individuum hat in diesem Falle also niemals einen manifest kranken Vorfahren besessen, wohl aber eine ganze Kette von (weiblichen) Vorfahren, welche die betreffende Krankheitsanlage latent in sich trugen. Die Verhältnisse können hier also ganz ähnlich liegen, wie wir sie von der einfach rezessiven Vererbung, z. B. dem Xeroderma pigmentosum oder der Keratosis diffusa connata her kennen.

Bisher ist die rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung, wenn man von der Hämophilie absieht[1]), ausschließlich bei Augen- und Nervenkrankheiten beobachtet worden. Die wichtigsten hierher gehörigen Augenleiden sind die Farbenblindheit (die Dichromasie und wohl auch die Trichromasie), der Albinismus des Auges, die myopische Hemera-

[1]) Ob die Hämophilie zu den rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbkrankheiten zu rechnen ist, ist noch zweifelhaft. Vgl. darüber meine „Einführung“.

lopie (die nicht mit Myopie verbundene vererbt sich dominant), die Megalocornea (Megalophthalmus) und zuweilen wohl auch der Hydrophthalmus; bei der Atrophia nervi optici liegen die Verhältnisse analog wie bei der Hämophilie. Unter den Nervenleiden sind als rezessiv-geschlechtsgebunden bekannt besonders die Aplasia axialis extracorticalis congenita (Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit), einzelne Formen der Atrophia musculorum (besonders die sog. neurotische Form), die Pseudohypertrophia musculorum, die Friedreichsche Ataxie und wohl auch die Hemmungsschwäche (Wandertrieb). Die Zahl der bisher bekannten rezessiv-geschlechtsgebundenen Krankheiten ist also gering. Es scheint mir deshalb, und weil es sich bisher fast ausschließlich um Augen- und Nervenleiden handelt, recht interessant, daß die rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung sich auch bei Dermatosen aufzeigen läßt.

Ich habe schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß die Erblichkeit der sog. Epidermolysis bullosa traumatica, die man richtiger, weil unpräjudizierlicher als Bullosis mechanica bezeichnen könnte[1]), ein besonders buntes Bild zeigt. Daß die überwiegende Mehrzahl der Simplex-Formen einfach dominant vererben, ist schon lange bekannt, daß ein großer Teil der Dystrophica-Formen rezessiv erblich sind, glaube ich in meiner eingangs erwähnten Arbeit wahrscheinlich gemacht zu haben. Aber es bleibt ein quantitativ nicht unbedeutender Rest, für den offenbar beides nicht zutrifft.

Hierunter befindet sich der Fall von Mendes da Costa und van der Valk[2]), den die Verfasser „Typus maculatus der bullösen hereditären Dystrophie" nennen (Abb. 6). Wenn der Stammbaum richtig ist, so kann, glaube ich, an der rezessiv-geschlechtsgebundenen Erblichkeit dieses Leidens in der betreffenden Familie kein Zweifel sein. Die Stammutter muß als Konduktor-Weib aufgefaßt werden, die ihre krankhafte Erbanlage auf 4 von ihren 5 Töchtern vererbte; die Nachkommen ihres (gesunden) Sohnes blieben sämtlich frei von dem Leiden.

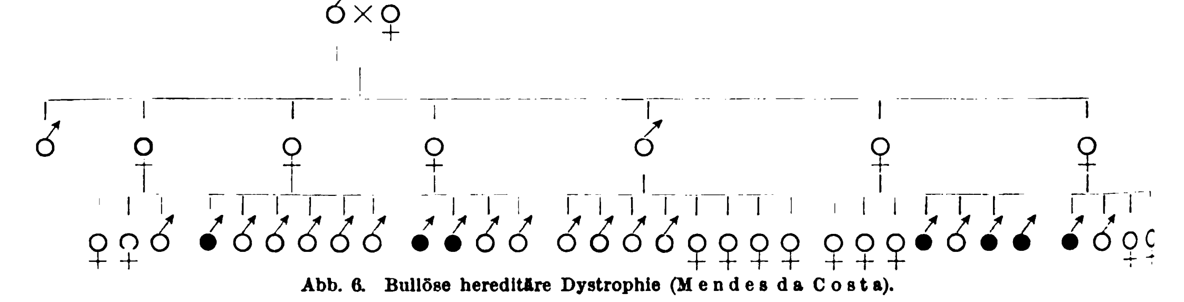


Abb. 6. Bullöse hereditäre Dystrophie (Mendes da Costa).

Es ist interessant, daß dieser Fall von sog. Epidermolysis auch klinisch entschiedene Besonderheiten darbietet, die ihn von allen anderen bisher publizierten Fällen

[1]) Siemens, Zur Klinik, Histologie und Ätiologie der sog. Epidermolysis bullosa traumatica (Bullosis mechanica). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134.** 1921.

[2]) Mendes da Costa und van der Valk, Typus maculatus der bullösen hereditären Dystrophie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **91,** 3. 1908.

unterscheiden. Das Leiden begann erst im dritten Monat und zwar auffälligerweise auf dem Gesicht und den Hinterbacken; es entstanden mit der Zeit pigmentfreie, teils atrophische Flecke besonders an den Händen und Füßen. Mechanische Voraussetzungen waren für die Blasenentstehung meist nicht nachzuweisen, die Provokation von Blasen durch Kneifen und Reiben gelang nicht, der Fall gehört also auch klinisch anscheinend gar nicht zur Bullosis mechanica, sondern in jene wohl sehr heterogene Gruppe, die man als „dritte Form der Epidermolysis" (Vidal, Hallopeau) zu bezeichnen pflegt. Der Fall von Mendes da Costa zeigt aber noch andere Besonderheiten; er war mit einer Hypotrichosis congenita, einer Akrocyanose und einer Hyperpigmentierung des Rumpfes verbunden. Auffallend war ferner das Zurückbleiben im Wachstum des Kopfes und der Fingerenden und das Vorhandensein von 14% Myelocyten im Blute. Die Nägel, die bei der Bullosis mechanica dystrophica fast ausnahmslos in Mitleidenschaft gezogen werden, waren gut entwickelt. Fast alle Behafteten starben in jüngerem Alter.

Besonders interessant ist das Vorhandensein der von Geburt an bestehenden Hypotrichosis; nur einige winzige Härchen befanden sich auf dem Kopf und an den Unterlidern. Dieses Symptom schlägt klinisch in gewisser Weise eine Brücke zu dem von Wechselmann und Loewy[1]) veröffentlichten Fall in dem gleichfalls rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung zu konstatieren ist (Abb. 7). Hier handelt es sich um eine komplizierte Entwicklungsstörung, bei der eine Anidrosis mit — auch histologisch gesichertem — völligem Fehlen der Schweißdrüsen im Vordergrunde stand. Daneben bestand Hypotrichosis (Fehlen der Brauen, Wimpern vorhanden, Bart leidlich entwickelt, Körper fast haarlos), Fehlen fast aller Zähne, starke Verminderung der Talgdrüsen, eigentümliche Schädelbildung mit Sattelnase und Ozaena. In dem einen der drei untersuchten Fälle fehlten auch die Mammae und Mammillae.

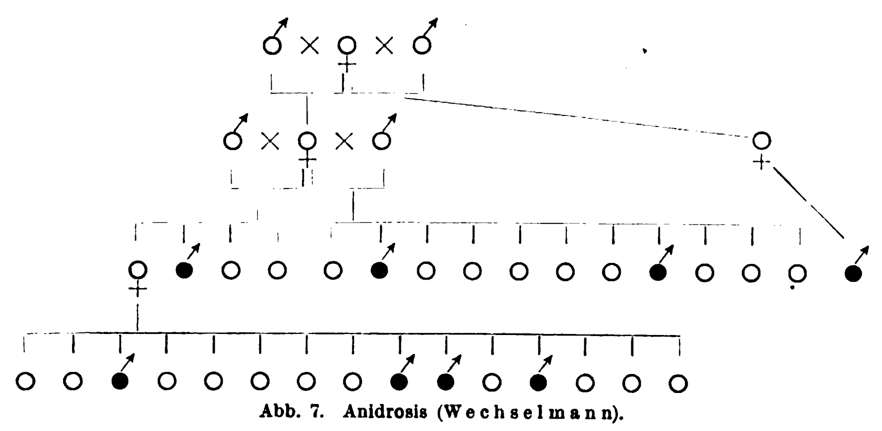


Abb. 7. Anidrosis (Wechselmann).

Dieses sonderbare Syndrom, bzw. ihm ähnliche Fälle sind nur selten beschrieben worden. Am ähnlichsten ist wohl noch der Fall von Goeckermann[2]) (Fehlen der Schweiß- und Talgdrüsen, der Zähne, der Haupt- und Wollhaare, Sattelnase, Ozaena), über dessen Familienana-

[1]) Wechselmann und Loewy, Untersuchungen an drei blutsverwandten Personen mit ektodermalen Hemmungsbildungen besonders des Hautdrüsensystems. Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 1369.

[2]) Goeckermann, Congenital Ectodermal Defect, with report of a case. Arch. of dermatol. a. syphil. **38**, 396. 1920.



mnese aber nichts Positives bekannt ist. Wegen des Eingesunkenseins der Nasenwurzel erklärt Wolff[1]) den Fall Goeckermanns ebenso wie die Fälle von Wechselmann einfach für „Erbsyphilis". Der Wassermann wurde aber in den Wechselmannschen Fällen untersucht und negativ befunden. Der Stammbaum mit der charakteristischen, sich durch mehrere Generationen erstreckenden Verteilung des Leidens widerspricht ja auch zu stark der Auffassung, daß hier einfach eine kongenitale Lues vorliege, für die zudem das beschriebene Syndrom noch völlig unbekannt ist. Für den Fall Wechselmanns ermöglicht die Annahme einer rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbkrankheit die einzige ungekünstelte Auffassung von der Natur des Leidens. Die Frage, ob im Falle Goeckermanns die gleiche Ätiologie vorliegt, muß offen bleiben, um so mehr, als es sich hier um einen weiblichen Patienten handelte.

Ein sehr ähnlicher Fall, auch scheinbar solitär, ist von Hutchinson[2]) mitgeteilt. Es ist hier allerdings nicht ganz sicher, ob wirklich Anidrosis bestand, doch darf man das wohl schon deshalb für wahrscheinlich halten, weil wie in dem einen Fall Wechselmanns die Mamillen fehlten. Die Frage nach der Ätiologie bleibt auch hier offen.

Dagegen darf geschlechtsgebundene Vererbung als höchst wahrscheinlich gelten in dem Fall von Christ[3]) (Abb. 8). Auch hier litt der Patient an Anidrosis (histologisch Fehlen der Schweiß- und Talgdrüsen und Haarkeime), fast völliger Atrichie und Anodontie, Ozaena und wohl auch Sattelnase. Ein Bruder und ein Vetter waren gleichfalls behaftet.

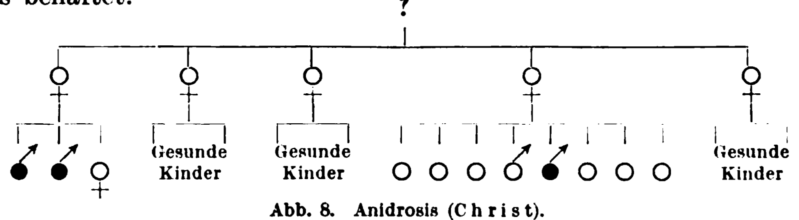


Abb. 8. Anidrosis (Christ).

Ein sicherer Fall von Anidrosis ist schließlich noch von Guilford[4]) beschrieben worden (Abb. 9). Auch hier bestand Hypotrichosis (auf dem Kopf Lanugo; Bart, Axilla und Regio pubica gut behaart) und Zahnmangel, außerdem Fehlen des Geruchs und Geschmacks und Sattelnase. Zahlreiche Geschwister und Kinder des Patienten sollen bis auf eine hier und dort vorhandene Reduzierung des Gebisses normal gewesen sein. Dagegen

[1]) L. Wolff, Referat über Goeckermann. Dermatol. Wochenschr. **72**, 40. 1921.

[2]) Hutchinson, Congenital absence of hair with atrophic condition of the skin. Brit. med. Journ. **1**, 929. 1886.

[3]) Christ, Über die kong. ektodermalen Defekte und ihre Beziehungen zueinander; vikariierende Pigment- für Haarbildung. Dieses Archiv **116**, 685. 1913.

[4]) Guilford, A Dental Anomaly. Dental Cosmos **25**, 113. 1883. (Wien. med. Wochenschr. 1883, S. 1116.)



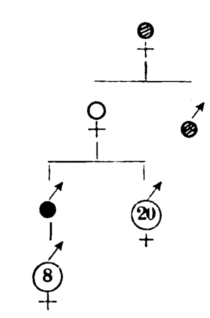


Abb. 9. Anidrosis (Guilford).

waren angeblich sein Onkel und seine Großmutter haar- und zahnlos; ob auch anidrotisch, ist unsicher. Es wäre also sehr wohl möglich, daß auch hier rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung vorlag, besonders dann, wenn die Großmutter nicht mit Anidrosis behaftet gewesen ist. Von mehr als einer Möglichkeit kann man hier freilich nicht reden; aber auch diese ist im Zusammenhang mit den Wechselmannschen Fällen doch entschieden von Interesse.

Dem Stammbaum des Guilfordschen Falles sehr ähnlich ist der Stammbaum eines Falles von Bloch[1]) (Abb. 10). Auch hier handelt es sich interessanterweise um eine Komplikation mit leichter Hypotrichosis (Kopf spärlich behaart); die wesentlichsten Erscheinungen aber sind eine Ichthyosis serpentina, die auch Kopf und Abdomen mitbefallen und nur Palmae, Plantae, Ellbeugen und Achselhöhlen frei gelassen hat.

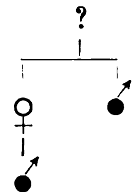


Abb. 10. Ichthyosis serpentina mit Hypotrichosis (Bloch).

starke Fettleibigkeit, sehr verspäteter Zahnwechsel mit Schmelzhypotrophie und beiderseitige Leistenhoden. Auf Grund des Röntgenbildes der Knochen wurde Myxödem diagnostiziert, die histologische Untersuchung der Haut ergab allerdings dafür keine Anhaltspunkte. Ein Bruder der Mutter soll an der gleichen Krankheit gelitten haben. Der Stammbaum ist freilich viel zu klein, um uns bezüglich des Erbganges zu mehr zu berechtigen als zu einer Vermutung.

Sicher spricht für das Vorkommen rezessiv-geschlechtsgebundener Vererbung bei Keratosen der Fall von Laméris[2]). Auch hier lag auf-

[1]) Bloch. Kongenitale Entwicklungsstörungen der Haut, kombiniert mit Störung der Zahnentwicklung. (Dem.) Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 414.

[2]) Laméris, Ichthyosis follicularis. Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 1905, Nr. 22.

fallenderweise Hypotrichose vor (Fehlen der Brauen, z. T. der Cilien, Fehlen der Haare am Vorderarm und der Kopfhaare neben der Protuberantia occipitalis externa). Im Vordergrunde des Krankheitsbildes stand eine Keratosis follicularis. Außerdem bestand Degeneratio corneae mit Lichtscheu und Atrophie des Unterkiefers. Laméris demonstrierte mehrere Mitglieder der Familie. Ein Stammbaum wurde nicht bekannt gegeben, doch wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß das Leiden nur männliche Individuen befiel und nur durch weibliche weitervererbt wurde.

Herr Prof. Laméris war jedoch so liebenswürdig, mir brieflich den sehr instruktiven Stammbaum der von ihm beschriebenen Familie zur Verfügung zu stellen (Abb. 11). Auch teilte er mir auf meine Frage mit, daß die Keratosis follicularis einem Lichen pilaris ähnlich gewesen sei.

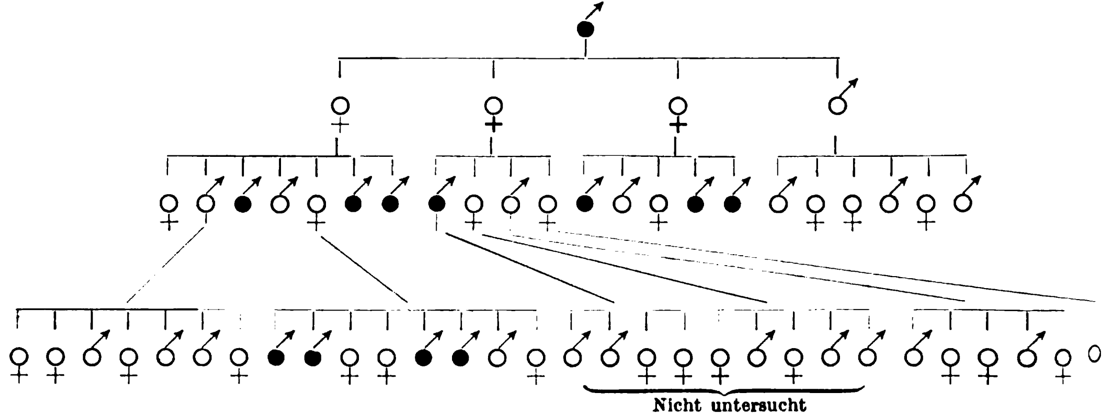


Abb. 11. Keratosis follicularis (Laméris).

Ein Stammbaum, welcher dem von Laméris ganz analog sein soll, und welcher die Vererbung einer „Ichthyosis" betrifft, ist, wie Gossage[1]) erwähnt, von Bond publiziert worden. Es war mir jedoch nicht möglich, das Original ausfindig zu machen.

In allen bisher betrachteten Fällen rezessiv-geschlechtsgebundener Vererbung von Hautkrankheiten bestand — abgesehen möglicherweise von dem Fall von Bond! — eine Hypotrichosis. In einem weiteren Fall rezessiv-geschlechtsgebundener Erblichkeit, den ich in der Literatur auffinden konnte, war zwar dieses Symptom nicht vorhanden, auch hier aber betraf das erbliche Leiden die Behaarung. Pearson, Nettleship und Usher[2]) teilen nämlich den Stammbaum einer Familie mit, in der „an occipital white lock" erblich war; unter den albi-

[1]) Gossage, The inheritance of certain human abnormalities. Quart. journ. of med. 1, 331. 1908.

[2]) Pearson, Nettleship and Usher, A Monograph on albinism in man. Part. IV, Abb. 638 (Plate LIII and Appendix, S. 110). London 1913.

notischen Haaren zeigte die Haut keinerlei Pigmentanomalie (Abb. 12). Elterliche Blutsverwandtschaft wurde nicht gefunden. Freilich ist dieser Stammbaum noch nicht groß genug, um den zwingenden Beweis rezessiv-geschlechtsgebundener Vererbung erbringen zu können. Aber die hier anzutreffende Verteilung der Behafteten läßt sich entschieden durch die Annahme dieses Vererbungsmodus am ungezwungensten erklären,

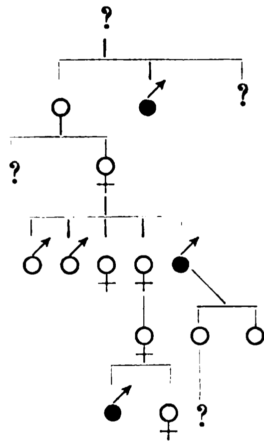


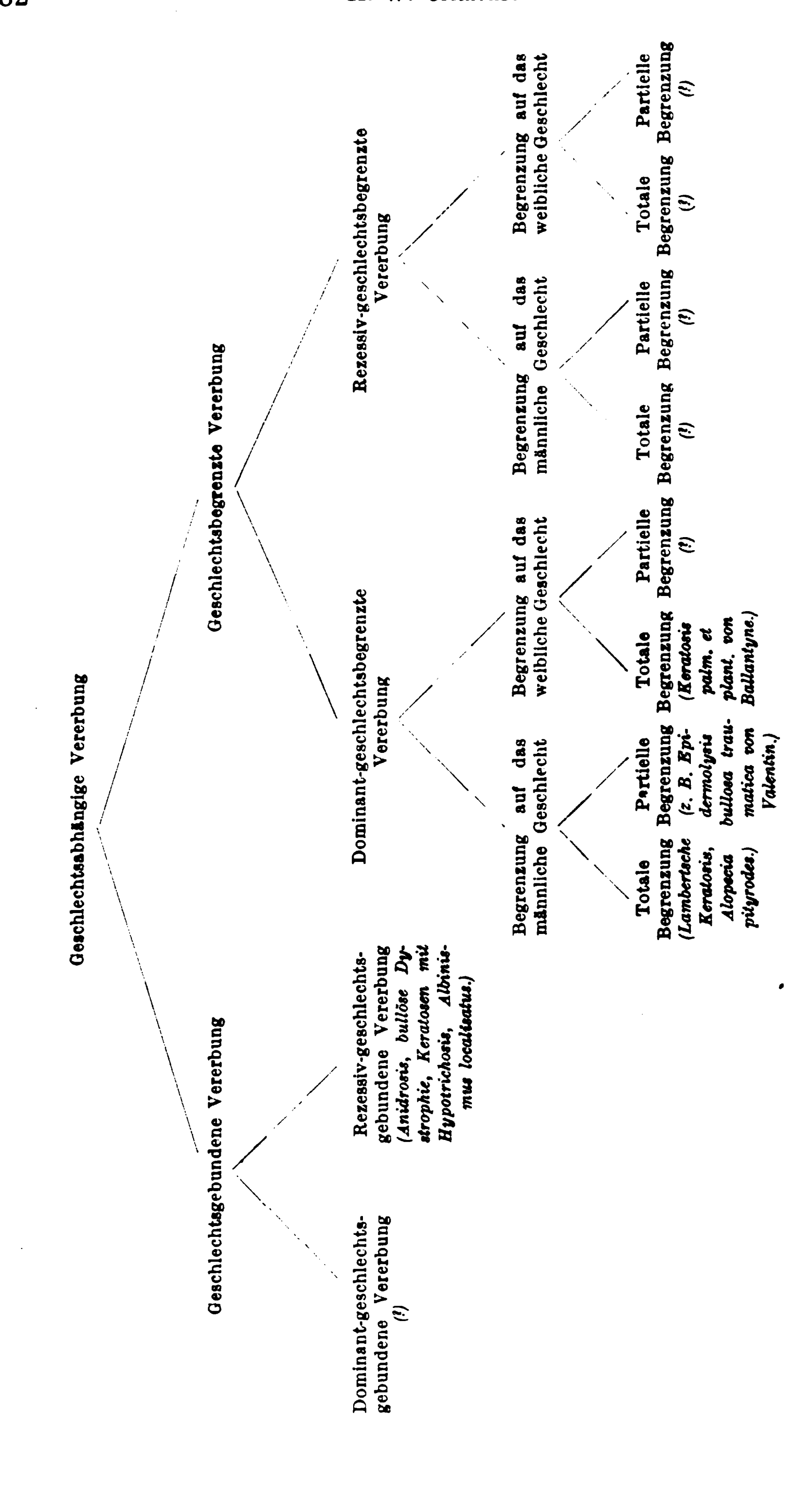
Abb. 12. Albinismus localisatus (Pearson, Nettleship und Usher).

und das Vorliegen dieses Vererbungsmodus muß deshalb hier, wenn auch gewiß nicht als sicher, so doch als recht wahrscheinlich bezeichnet werden. Wirkliche Sicherheit kann nur aus weiteren entsprechenden Beobachtungen hervorgehen. Gerade aus diesem Grunde jedoch erscheint uns die Aufzeichnung des Falles unter dem Gesichtspunkte der rezessiven Geschlechtsgebundenheit notwendig.

* * *

Anhangsweise möchte ich noch kurz auf die Bedeutung der übrigen Arten geschlechtsabhängiger Vererbung für die Dermatologie hinweisen, ohne jedoch auf ihre theoretische Begründung näher einzugehen. Die Geschlechtsabhängigkeit bei der Vererbung verteilt sich auf folgende Vererbungsmodi (siehe S. 82).

Die geschlechtsgebundene Vererbung von Krankheiten kommt dann zustande, wenn eine pathologische Erbanlage in der geschlechtsbestimmenden Erbeinheit, also in den Geschlechtschromosomen lokalisiert ist. Bei der geschlechtsbegrenzten Vererbung handelt es sich dagegen um eine Erbanlage, die nicht in der geschlechtsbestimmenden Erbeinheit lokalisiert ist, deren Manifestation nur durch die geschlechtsbestimmende Erbeinheit beeinflußt wird. Hier sind also die betreffenden Erbanlagen zwar über beide Geschlechter gleich verteilt (im Gegensatz zur geschlechtsgebundenen Vererbung!), vermögen sich aber bei einem der Geschlechter nur schwer oder gar nicht zu äußern.


Geschlechtsabhängige Vererbung
Geschlechtsgebundene Vererbung
Geschlechtsbegrenzte Vererbung
Dominant-geschlechtsgebundene Vererbung (!)
Rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung (Anidrosis, bullöse Dystrophie, Keratosen mit Hypotrichosis, Albinismus localisatus.)
Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung
Rezessiv-geschlechtsbegrenzte Vererbung
Begrenzung auf das männliche Geschlecht
Begrenzung auf das weibliche Geschlecht
Begrenzung auf das männliche Geschlecht
Begrenzung auf das weibliche Geschlecht
Totale Begrenzung (Lambertsche Keratosis, Alopecia pityrodes.)
Partielle Begrenzung (z. B. Epidermolysis bullosa traumatica von Valentin.)
Totale Begrenzung (Keratosis palm. et plant. von Ballantyne.)
Partielle Begrenzung (!)
Totale Begrenzung (!)
Partielle Begrenzung (!)
Totale Begrenzung (!)
Partielle Begrenzung (!)

Ist die Geschlechtsbegrenzung eine totale oder absolute, so ist ausschließlich das eine Geschlecht manifest erkrankt; ist sie eine partielle oder relative, so äußert sich das Leiden bei dem einen Geschlecht nur leichter, ist also bei ihm (in verschiedenem Grade) häufiger als bei dem anderen Geschlecht.

Die dominant-geschlechtsgebundene Vererbung kann hier mit wenigen Worten abgetan werden, da dieser Modus bisher noch bei keiner Krankheit mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Vermutet wurde er für die Basedow-Diathese, die Disposition zu Endokarditis, den von mir beschriebenen idiotypischen sporadischen Kropf, die Fettsucht und die Hysterie [Lenz][1]). Eine auch nur vermutungsweise hierher gehörige Dermatose ist noch nicht bekannt geworden.

Die rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung wurde schon ausführlich abgehandelt.

Die rezessiv-geschlechtsbegrenzte Vererbung, bzw. die Möglichkeit ihres Vorkommens wurde von mir in meiner „Einführung" aus theoretischen Gründen abgeleitet. Induktives ist darüber bis jetzt meines Wissens noch nicht bekannt.

Mit der dominant-geschlechtsbegrenzten Vererbung schließlich müssen wir uns etwas eingehender befassen, da sie sicher auch für die Dermatologie eine Rolle spielt.

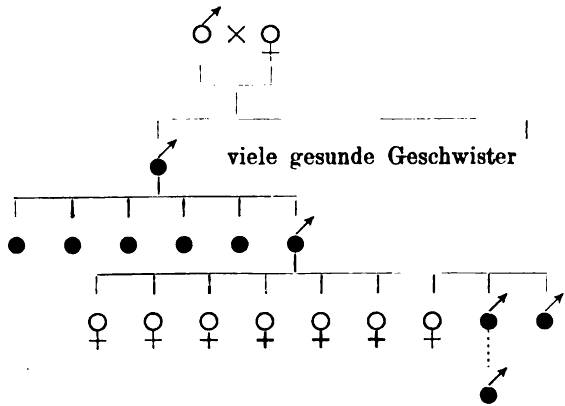


Abb. 13. Keratosis Lambert (Tilesius-Pickells).

Als auf das männliche Geschlecht begrenzte Dermatose ist die eigentümliche Ichthyosis der Familie Lambert bekannt, die Gaßmann[2]) zu den Naevi keratotici papillomatosi rechnet (Abb. 13). Freilich ist es nicht sicher, ob die fünf jung gestorbenen Kinder des Stammvaters, die sämtlich behaftet gewesen sein sollen, auch sämtlich

[1]) Lenz, Über dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung und die Erblichkeit der Basedowdiathese. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie 13, 1. 1918.

[2]) Gaßmann, Keratosen. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 10, Erg. I, 1. 1906.



männlichen Geschlechts waren. Tilesius[1]), der die beiden durch Deutschland reisenden Enkel des Stammvaters untersuchte, spricht allerdings von einer „männlichen Erbkruste", aber er hebt hervor, daß die Tatsache der Geschlechtsbegrenzung seines Wissens keiner seiner Vorgänger aufgezeichnet habe. Von den fünf jung gestorbenen Kindern des Stammvaters, die sämtlich „wie er, mit Warzen bedeckt worden wären", sagt er nur: „wahrscheinlich waren es Knaben", und er fügt hinzu: „Auch haben mich die beiden Brüder versichert, daß es in ihrer Familie als eine längst bekannte, durch alle Generationen hindurch bestätigte und als ausgemacht angenommene Erfahrung gelte, daß nie ein Mädchen aus der Familie diese Hautkruste zu bekommen pflege". Trotzdem aber muß es doch als auffällig bezeichnet werden, daß die englischen Autoren, die den Stammvater und dessen Sohn beschrieben, von der Geschlechtsbegrenzung noch nichts erwähnt haben. Leider hat sich auch die Hoffnung von Tilesius nicht erfüllt, daß uns die späteren Generationen Sicherheit darüber bringen werden, ob Geschlechtsbegrenzung vorliegt oder nicht. Denn bedauerlicherweise scheint die genaue Weiterverfolgung der Familie durch die englischen Ärzte unterblieben zu sein (s. u.). Weiß man doch nicht einmal sicher, ob der 1851 von Pickells[2]) beschriebene Mann ein Sohn eines der beiden von Tilesius untersuchten Brüder, und ob er überhaupt ein Mitglied der Familie Lambert gewesen ist![3])

Die Frage nach der Geschlechtsbegrenzung der Lambertschen Keratosis kann also nicht mit Sicherheit entschieden werden. Geschlechtsgebundene Vererbung ist natürlich a priori ausgeschlossen, da ja bei Geschlechtsgebundenheit eine Vererbung vom Vater auf den Sohn niemals vorkommen kann.

Wie Gaßmann[4]) mitteilt, hat Elliotson[5]) die Behauptung aufgestellt, daß sich die Ichthyosis ausschließlich in der männlichen Linie vererbe. Ob sich diese Behauptung Elliotsons auf einen oder mehrere eigene Fälle stützt, in denen die Begrenzung auf das männliche Geschlecht deutlich ist, konnte ich nicht feststellen, da mir das Original nicht zugänglich war.

Bekannt ist die männliche Geschlechtsbegrenzung bei der Alopecia

[1]) Tilesius, Ausführliche Beschreibung und Abbildung der beiden sog. Stachelschweinmenschen. Altenburg 1802.

[2]) Pickells, Cases of Ichthyosis and Hirsuties. Edinburgh med. and Surgical Journ. 76, 308. 1851.

[3]) Die gewöhnlich in der Literatur zu findende Angabe, daß sich die Keratosis Lambert nachweislich durch 5 oder gar 6 Generationen vererbt habe (z. B. Gaßmann), besteht also nicht zu Recht, falls sie sich nicht auf die mir unzugänglichen Publikationen von Nayler stützt.

[4]) Gaßmann, Ichthyosis und ichthyosiforme Krankheiten. Wien und Leipzig 1904, S. 90.

[5]) Elliotson, Lond. med. Gaz. 7, 633. 1831.



pityrodes, einem Leiden, von dem man ja wohl sicher annehmen darf, daß es zu einem wesentlichen Teile erblich bedingt ist. Ausführlichere Stammbäume über die Erblichkeit dieses Leidens sind mir jedoch nicht bekannt.

Ein Stammbaum, welcher in sehr ausgesprochener Weise eine auf das weibliche Geschlecht begrenzte Dermatose betrifft, und welcher folglich als ein instruktives Beispiel für totale weibliche Geschlechtsbegrenzung aufgefaßt werden kann, ist von Ballantyne und Elder[1]) bekannt gemacht worden. Es handelt sich um einen Fall von Keratosis palmaris et plantaris; das Leiden entstand bald nach der Geburt, war streng auf die Volarflächen begrenzt, verschlimmerte sich durch Gebrauch der befallenen Hände und Füße und führte im Frühjahr und Herbst zu einer Häutung; Zähne, Haare und Nägel waren normal (Abb. 14). Einmal wurde ein Weib übersprungen.

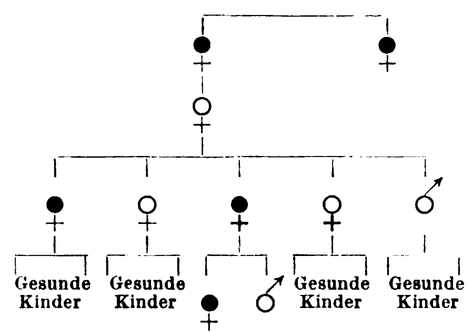


Abb. 14. Keratosis palmaris et plantaris (Ballantyne).

Nach Gaßmann (1904) will Jackson[2]) in einer Ichthyosis-Familie ausschließlich die weiblichen Mitglieder erkrankt gesehen haben. Gaßmann versieht diese Mitteilung mit einem Fragezeichen. Das Original konnte ich mir nicht beschaffen.

Bettmann erwähnt neben Ballantyne auch noch Pendred[3]) als den Beobachter eines vorwiegend auf das weibliche Geschlecht begrenzten Falles von Keratosis palmaris et plantaris (Abb. 15). Bei diesem Fall handelt es sich aber, wie der Stammbaum zeigt, im Gegensatz zu dem von Ballantyne höchstens um eine partielle Geschlechtsbegrenzung, da auch ein Mann befallen ist. Ebensogut aber könnte man die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts in diesem Stammbaum als ein Spiel des Zufalls auffassen, zumal bei denjenigen Personen, deren Geschlecht bekannt ist, die Weiber hier sowieso überwiegen.

---

[1]) Ballantyne and Elder, Tylosis palmae et plantae: with the description of two cases, mother and daughter. Pediatries **1**, 337. 1896.

[2]) Jackson, Thyreoidnahrung bei Hautkrankheiten. Americ. journ. of syphilis 1894, S. 409.

[3]) Pendred, Hereditary Keratosis or Tylosis palmae. Brit. med. journ. 1898, S. 1132.

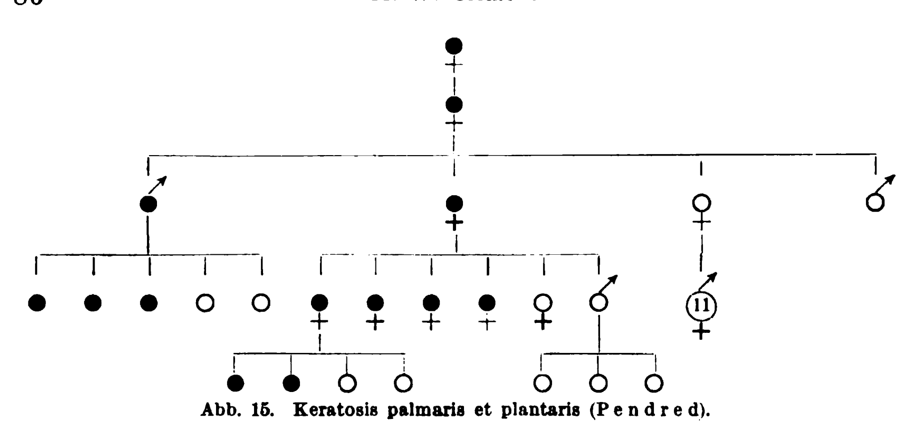


Abb. 15. Keratosis palmaris et plantaris (Pendred).

Ein weiteres Kapitel, das hier anzuschließen wäre, würde die soeben schon berührte partielle Geschlechtsbegrenzung bilden. Die Geschlechtsbegrenzung kann unvollständig sein, d. h. das Leiden ist zwar bei beiden Geschlechtern vorhanden, aber bei dem einen weniger ausgeprägt, als bei dem anderen. Die Geschlechtsbegrenzung kann ferner unregelmäßig sein, d. h. das Leiden ist bei dem einen Geschlecht voll entwickelt, bei den erbbildlich behafteten Individuen des anderen Geschlechts ist es bald vorhanden, bald fehlt es. Man erkennt das daran, daß von dem betreffenden Geschlecht weniger Personen manifest erkrankt sind, als der Erwartung entspricht, und daß äußerlich nicht behaftete Personen dieses Geschlechtes das Leiden auf ihre Nachkommenschaft übertragen. Schließlich kann die Geschlechtsbegrenzung gleichzeitig unvollständig und unregelmäßig sein. Dann liegen die Verhältnisse so, daß das Leiden bei dem einen Geschlecht voll entwickelt, bei den erbbildlich behafteten Individuen des anderen Geschlechts bald vollständig, bald unvollständig, bald überhaupt nicht vorhanden ist. Bei der Unregelmäßigkeit der Geschlechtsbegrenzung handelt es sich also darum, daß die Manifestation der krankhaften Erbanlage bei dem einen Geschlecht von Außenfaktoren oder von anderen gleichzeitig vorhandenen Erbfaktoren beeinflußt wird. Ich habe dieses Phänomen als Manifestationsschwankung bezeichnet. Manifestationsschwankungen sind schon von anderen Vererbungsmodi, besonders von der dominanten Vererbung her in großer Zahl bekannt, und sie sind eine der wichtigsten Ursachen des sog. „Überspringens“ von Generationen bei dominant erblichen Krankheiten. Die Manifestationsschwankungen bei dominant-geschlechtsbegrenzten Leiden sind im Prinzip nichts anderes und können auch zu einem „Überspringen“ von Generationen führen (vgl. Abb. 14).

Um nicht zu ausführlich zu werden, möchte ich für die partielle Geschlechtsbegrenzung bei Dermatosen nur ein instruktives Beispiel anführen, das als hierher gehörig aufgefaßt werden kann, nämlich die von

Valentin[1]) beschriebene Familie mit Bullosis mechanica simplex (einfache Form der sog. Epidermolysis bullosa traumatica) (Abb. 16).

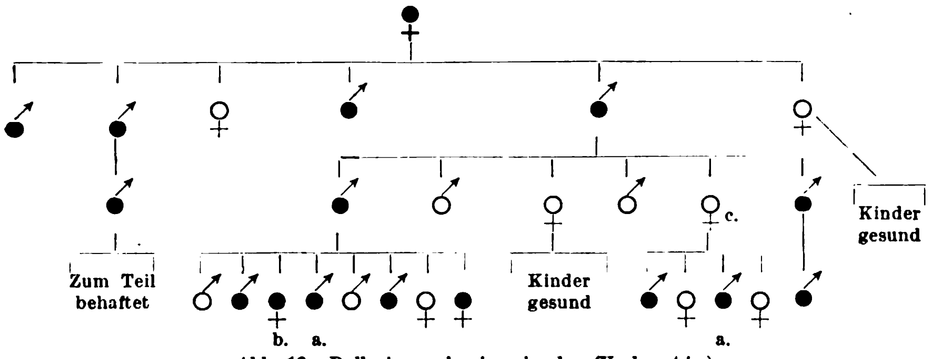


Abb. 16. Bullosis mechanica simplex (Valentin).

In dieser Familie scheint nach den Angaben Valentins das Leiden bei den weiblichen Individuen zuweilen geringer entwickelt gewesen zu sein als bei den männlichen. Insofern bestand eine unvollständige Geschlechtsbegrenzung. Bei zwei Männern (a) war es allerdings nur zeitweise entwickelt, bei einer Frau (b), bei der es immer wenig ausgeprägt war, verschwand es (nach Salbenbehandlung) ganz. Eine andere Frau (c), die die krankhafte Erbanlage sicher besessen haben muß, da sie die Krankheit von ihrem Vater auf ihre Söhne übertrug, war überhaupt völlig gesund. Die Unregelmäßigkeit der Manifestation, besonders beim weiblichen Geschlecht, tritt also deutlich genug hervor. Die Bedeutung des Geschlechts für die Entwicklung des Leidens zeigt sich schließlich aber auch darin, daß in den von einem kranken Elter (und der erbbildlich kranken, nur äußerlich gesunden Frau c) abstammenden Geschwisterschaften 13 behaftete Männer auf nur 2 behaftete Weiber kommen, trotzdem in den gleichen Geschwisterschaften das Geschlechtsverhältnis überhaupt 17 ♂ : 9 ♀ beträgt[2]).

Die Familie von Valentin läßt uns also erkennen, in welcher Weise eine partielle Geschlechtsbegrenzung, die gleichzeitig unvollständig und unregelmäßig ist, auch bei Dermatosen zum Ausdruck kommen kann.

Anmerkung bei der Korrektur: Es ist von prinzipiellem Interesse, daß, wie ich erst nachträglich erfahre, ein den geschilderten Anidrosis-Fällen anscheinend ganz analoger Fall schon vor langer Zeit von Wedderburn beobachtet worden ist (Darwin, Ges. Werke, 3. u. 4. Bd.). Es handelt sich um eine Hindufamilie aus Scinde, in welcher zehn Männer an Anodontie (nur

[1]) Valentin, Zur Kasuistik der Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., 78, 87. 1906.

[2]) Da es sich um dominante Vererbung handelt, sollte man erwarten, daß die Hälfte der Männer und die Hälfte der Weiber behaftet sind. Freilich läßt sich einwenden, daß die absoluten Zahlen hier zu klein sind, um große Beweiskraft zu besitzen.



wenige Zähne waren vorhanden), Hypotrichosis (wenig Haare am Körper, frühzeitige Kahlheit) und offenbar an Anidrosis (exzessive Trockenheit der Haut auch bei heißem Wetter) litten. „Obgleich die Töchter in der erwähnten Familie niemals affiziert sind, überliefern sie doch die Neigung ihren Söhnen, und es ist kein Fall vorgekommen, daß ein Sohn sie seinen Söhnen überliefert hätte."

Ergebnisse.

1. Die rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung, bei welcher die betreffende rezessive Erbanlage an die geschlechtsbestimmende Erbeinheit (W-Einheit) gebunden ist, kennzeichnet sich dadurch, daß die betreffenden Leiden bei Männern sehr viel häufiger angetroffen werden als bei Weibern, daß sie sich nie vom Vater auf den Sohn, dagegen besonders häufig vom Vater über die gesunde Tochter auf den Enkel vererben, und daß die genealogische Verbindung zwischen den behafteten Familienmitgliedern ausschließlich durch (äußerlich gesunde) Weiber hergestellt wird.

2. Unter den Idiodermatosen fanden wir bisher rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei bullöser Dystrophie mit Hypotrichosis, bei Anidrosis mit Hypotrichosis, bei Ichthyosis serpentina mit Hypotrichosis (?), bei Keratosis follicularis mit Hypotrichosis und anscheinend auch bei Albinismus partialis der Haare (Poliosis circumscripta des Hinterhauptes).

3. Sehr auffällig ist die Häufigkeit der Hypotrichosis bei den geschlechtsgebunden erblichen Dermatosen; ob dieser Erscheinung eine prinzipielle Bedeutung zukommt, kann auf Grund des bis jetzt vorliegenden Materials nicht entschieden werden.

4. Auch geschlechtsbegrenzte Vererbung ist bei Hautkrankheiten beobachtet worden. Auf das männliche Geschlecht begrenzt vererbt sich möglicherweise die Lambertsche Keratosis, ferner die Alopecia pityrodes, soweit diese idiotypisch bedingt ist; Begrenzung auf das weibliche Geschlecht scheint ein Fall von Keratosis palmaris et plantaris zu zeigen; die übrigen Fälle sind unsicher.

5. Die Geschlechtsbegrenzung kann — auch bei den Dermatosen — unvollständig oder unregelmäßig oder beides zugleich sein. Die Unregelmäßigkeit der Geschlechtsbegrenzung ist eine Form desjenigen Phänomens, das ich als Manifestationsschwankung bezeichnet habe, und das auch schon von anderen Vererbungsmodi her bekannt ist.

(Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hautkrankheiten zu Greifswald
[Vorstand: Prof. W. Schönfeld].)

Untersuchungen über die Sedimentierungsgeschwindigkeit des menschlichen Blutes unter besonderer Berücksichtigung des Blutes von Syphilitikern.

Von

Prof. **W. Schönfeld** (Greifswald).

(*Eingegangen am 19. April 1921.*)

Von Fahraeus (1917) aus dem Kieler physiologischen Institut, von Gynäkologen wie Geppert (1921), Linzenmeier (1919, 1920), von Psychiatern bzw. Syphilidologen wie Plaut (1920), Runge (1920), Popper und Wagner (1920) sind Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen (Skg. d. Bk.) des menschlichen Blutes bei physiologischen und pathologischen Zuständen angestellt worden, Untersuchungen, die teilweise frühere Befunde, wie sie von Funke (1860), J. Müller (1844) u. a. niedergelegt waren, bestätigt haben. Diese früheren Befunde waren aber inzwischen in Vergessenheit geraten.

Während sich die alten Autoren im wesentlichen damit begnügt haben, das verschiedenartig schnelle Absetzen des reinen unverdünnten Blutes zu verfolgen — wenn sie sich auch schon Gedanken machten über das Zustandekommen des eigenartigen Phänomens —, so beobachteten die neueren Autoren die Senkung nach Zusetzung von gerinnungshemmenden Substanzen vor allem nach Beigabe einer Natriumcitratlösung der verschiedensten Verdünnungsgrade und Mengenverhältnisse.

Man kann natürlich auch ebensogut andere gerinnnungshemmende Substanzen, wie Hirudin und ähnliche dem Blute zusetzen.

Im einzelnen gehen ihre Untersuchungstechnik und ihre Ergebnisse noch auseinander.

Was die Untersuchungstechnik anlangt, so verwendet Fahraeus 2 ccm einer 2proz. Natriumcitratlösung +8 ccm Blut, Linzenmeier 0,2 ccm einer 5proz. Natriumcitratlösung +0,8 ccm Blut, ebenso Runge; Geppert eine 2,5proz. Lösung (2 Teile auf 8 Teile Blut).

Plaut — Popper und Wagner im Anschluß an Plaut — arbeiteten mit 2,5 ccm folgender Lösung: Natr. citric. 1,1 Natr. chlorat. 0,7 ad 100,0 + 7,5 ccm Blut.

In dem Vorgehen beim Ablesen unterscheiden sich auch die einzelnen Forscher. Fahraeus, Geppert, Plaut, Popper und Wagner messen nach einer gewissen Zeit die Höhe des sich über der Blutkörperchensäule bildenden Citratplasmas, Linzenmeier und Runge notieren die Zeit, in der die Senkung erfolgt, und verwenden dazu bestimmt graduierte Röhrchen.



Als Normalgeschwindigkeit werden empirisch gefundene Werte angenommen, z. T. wird überhaupt von zahlenmäßigen Angaben abgesehen, oder man begnügt sich mit Ausdrücken wie schnelle, mittlere, langsame Skg.

Im übrigen hält z. B. Plaut eine Skg. von 1 cm in der Stunde für schnell, Popper und Wagner eine solche von 1,5 cm in der Stunde für mittelmäßig.

Diese verschiedene Auffassung läßt es schwierig bzw. fast unmöglich erscheinen, die Ergebnisse der Arbeiten im einzelnen miteinander zu vergleichen. Sie erklärt bis zu einem guten Teil die noch auseinandergehenden Befunde.

Wir haben, besonders durch die Arbeit von Poppert und Wagner veranlaßt, die sich mit der Senkung des Blutes der Syphilitiker beschäftigt, Untersuchungen bei einem ähnlichen Krankenmaterial angestellt.

Methodik: Nach verschiedenen Vorversuchen hat sich uns folgendes Vorgehen am besten bewährt: In Röhrchen von $14^1/_2$ cm Höhe, 1 cm lichter Weite und 10 cm Gradeinteilung — den Zentimeter wieder in Zehntelgrade unterteilt — wurden 1 ccm einer 5 proz. Natriumcitratlösung und 9 ccm aus der Armvene frisch entnommenen Blutes gegeben.

Diese Mischung wurde 2—3 mal aus dem Handgelenk unter Zuhalten mit dem Daumen langsam umgedreht und dann bei gleichmäßiger Temperatur ruhig stehengelassen.

Abgelesen wurde regelmäßig nach $^1/_2$, 1, $1^1/_2$, 2 Stunden, dann im Abstand von 1—2—3 Stunden bis zu 10 Stunden, im ganzen durchschnittlich 7—8 Ablesungen.

Die Blutentnahme erfolgte immer zu derselben Zeit, 9 Uhr morgens.

Als Gradmesser für die Skg. wurde die Höhe der sich innerhalb dieser Zeiten über der Bk.-Säule absetzenden Natriumcitratplasmamischung aufgezeichnet. Wir betrachten als mittelmäßig und darüber eine Skg. von 1,5 cm und darüber in der Stunde.

Bei diesem ganzen Vorgehen muß man sich klar sein, daß diese Annahme natürlich bis zu einem gewissen Grade eine willkürliche ist, man könnte ebensogut 2 cm annehmen, weiterhin, daß diese Methode nicht zu den feinsten gehört. Bei der makroskopischen Beobachtung der Natriumcitratplasmablutkörperchengrenze können immer nur Minimalwerte festgestellt werden, da ja nur die Senkung der am langsamsten fallenden Bk. wahrgenommen wird.

Der Senkungsvorgang ist nach etwa 10 Stunden abgelaufen.

Geppert möchten wir nicht ohne weiteres beipflichten, wenn er schreibt: „Da die Technik der Reaktion sehr einfach ist, so sind auch die Fehlerquellen entsprechend gering.“ Fehlerquellen sind in einer ganzen Anzahl vorhanden. So kann eine verschiedenartige Weite des Versuchsgefäßes und die dadurch bedingte, mehr oder weniger ausgeprägte Adhäsion einen Einfluß auf die Skg. ausüben. Dieser ist ebenfalls da, wenn man mit verschiedenen Verdünnungsgraden der Natriumcitratlösung arbeitet. Auch verschiedenartige Temperaturen können beschleunigend oder verlangsamend wirken. So wird nach de Haan die Senkung der roten Bk. des Schweines bei hoher Temperatur erheblich beschleunigt, wenn man das Blut im Citratkochsalzgemisch auffängt. Noch schneller soll sie vor sich gehen im Brutschrank bei 37°. Weiter wissen wir, daß noch andere Eingriffe verlangsamend oder beschleunigend wirken können (s. S. 97).



Diese Punkte sind immerhin zu beachten, wenn man die Methode anwendet.

Wir haben uns bei unseren Untersuchungen folgende Fragen zugrunde gelegt:

I. Ist ein Unterschied in der Skg. des männlichen und weiblichen Blutes vorhanden?

II. Zeigt von pathologischen Zuständen das Blut von Syphilitikern eine höhere Skg. als das Blut von Nichtsyphilitikern?

III. Ist bei gleicher Versuchsanordnung bei mehrfacher Untersuchung desselben Blutes ein Unterschied in der Skg. vorhanden?

Zur Untersuchung kamen im ganzen 170 Fälle mit 459 Einzeluntersuchungen.

I. Ist ein Unterschied in der Skg. des männlichen und weiblichen Blutes vorhanden?

Einige allgemein gehaltene Bemerkungen, aus denen hervorzugehen scheint, daß ein Unterschied in der Skg. des männlichen und weiblichen Blutes vorhanden ist, finden sich in der Literatur.

Nach Fahraeus ist die Skg. des männlichen Blutes 3 mal so klein als die des Frauenblutes.

Plaut, Runge, Popper und Wagner geben ebenfalls an, daß sich Frauenblut schneller senke als Männerblut.

Bei den Frauen sind es wieder zwei physiologische Zustände, in denen eine schnellere Sedimentierung beobachtet worden ist, erstens die Menses, zweitens die Gravidität.

Allerdings gehen die Angaben über den Einfluß der Menses auseinander.

Plaut konnte keine Gesetzmäßigkeit feststellen, wenn sich auch z. Zt. der Menses bei seinen Kranken höhere Werte zeigten, nach Runge bewirkt offenbar die Menstruation eine Beschleunigung (16 gesunde Frauen).

Linzenmeier läßt den Einfluß der Menstruation offen.

Wir konnten bei unseren Kontrollfällen keinen ausgesprochenen Einfluß der Menses feststellen.

Übereinstimmende Beobachtungen liegen dagegen über den beschleunigenden Einfluß der Schwangerschaft auf die Skg. der Bk. vor.

Dieses Phänomen war den älteren Untersuchern schon bekannt.

So schreibt Funke 1860 in seinem Lehrbuch der Physiologie S. 25: „Hauptsächlich treten diese Umstände (d. h. Bildung der Crusta inflammatoria bzw. Senkungsbeschleunigung) ein im Blut von Schwangeren.“

Neuerdings wurde dann eine höhere Skg. im Blute von Schwangeren festgestellt von Fahraeus, Geppert, Linzenmeier u. a. und zwar besonders hervortretend etwa vom 5. Monat ab.

Ja die Untersucher haben daran gedacht, diesen Befund einmal zur Diagnose der Schwangerschaft und zum anderen differentialdiagnostisch verwerten zu können. Nun ist dazu zu sagen, was sie auch selbst zum Teil hervorheben, daß man wohl vom 5. Schwangerschaftsmonat zur Diagnose der Schwangerschaft kaum noch eine biologische Reaktion benötigt, da man in dieser Zeit die Diagnose auf die klinischen Symptome hin wird stellen können, immerhin sind einige Fälle



denkbar, wie sie Linzenmeier auch anführt (Ovarialcyste, retrouterine Hämatocele nach einer unterbrochenen Extrauteringravidität), in der man aus der Skg. in dem einen oder anderen Sinne wird schließen dürfen.

Unter unseren Frauenfällen (mit Syphilis) befanden sich 5 Schwangere (3 mit Syphilis mit Erscheinungen, 2 mit Syphilis latens), je eine im 4., 5., 6. Monat, 2 im 9. Monat mit 20 Einzeluntersuchungen.

Sie zeigten alle bereits nach einer Stunde über 4 cm Citratplasmahöhe bis auf 2 Einzeluntersuchungen mit 2,9 bzw. 2,8 cm, also auch noch weit über dem Durchschnitt von 1,5 cm in der Stunde.

Für die Beantwortung der eingangs gestellten Frage, ob sich ein Unterschied findet in der Skg. des männlichen und weiblichen Blutes, legen wir nur unsere syphilisfreien Kontrollfälle zugrunde.

Es handelt sich dabei um 56 Männer mit 114 Einzeluntersuchungen, bis auf wenige Ausnahmen dem mittleren Lebensalter angehörend und um 22 Frauen mit 56 Einzeluntersuchungen.

Die Krankheiten waren bis auf 19 Tripper bei den Männern nur Hautkrankheiten (Scabies, Lupus vulgaris, Pemphigus vulgaris, Ekzem usw.) ein Material, wie es wohl auch Popper und Wagner bei ihren Kontrollfällen zur Verfügung gestanden haben mag.

Der Einwand mag bis zu einem gewissen Grade berechtigt sein, zu den Kontrollfällen nur vollkommen Gesunde zu verwenden, denn es wäre denkbar, daß auch einmal Tripper oder Hautkrankheiten einen Einfluß auf die Skg. der Bk. ausüben könnten. Nach unseren Erfahrungen spielt das aber keine wesentliche Rolle bei dem vorliegenden Material. Zweifellos mag es Hautkrankheiten geben, wie ausgedehnte Entzündungsprozesse, Verbrennungen (nach Popper und Wagner), die die Skg. beeinflussen können, solche befinden sich aber nicht unter den hier in Frage kommenden Fällen.

Außerdem kommt hinzu, daß Männer- und Frauenmaterial, das hier verglichen werden soll, dieselben Krankheitszustände, wenn natürlich nicht in demselben Prozentsatz, aufwies.

Von den 56 Männern mit 114 Einzeluntersuchungen zeigten nun unter Zugrundelegung von 1,5 Citratplasmahöhe nach 1 Stunde als mittlere Skg. 32 Fälle mit 60 Einzeluntersuchungen 1,5 cm und darüber. Das wären auf die Zahl der Fälle berechnet 57%, auf die Zahl der Einzeluntersuchungen berechnet 53%.

Von den 19 Tripperfällen, die zumeist mit Prostatitis kombiniert waren, wiesen 11 mit 22 Untersuchungen dasselbe Bild auf = 58 bzw. 57%.

Von den 22 Frauen dagegen (56 Untersuchungen) zeigten 19 mit 42 Untersuchungen eine Citratplasmahöhe von 1,5 und darüber nach einer Stunde. Das wären 86 bzw. 75%!

Unter diesen Frauen war keine Schwangeren. Einen auffallend niederen Wert zeigten nur 2 Fälle von Pemphigus vulgaris im Alter von 61 bzw. 41 Jahren und ein Gesichtsekzem (30jährige Frau). Es waren die einzigen Frauenfälle, die konstant bei je 3 Untersuchungen unter dem Durchschnitt von 1,5 in der Stunde sedimentierten.

Bei den Männern sowohl wie bei den Frauen schwankten die Befunde bei wiederholten Untersuchungen in verschiedenen Grenzen (Näheres s. u. III).



Vom Tierblut ist es ja bekannt, daß es sich — allerdings weniger die Geschlechter, als die Arten — durch seine Skg. unterscheiden kann. So hat das Pferdeblut eine andere Skg. als das Rinderblut. Auch Unterschiede in der Skg. der einzelnen Tierarten kommen vor. Es gibt beim Pferdeblut, das sich durch seine große Skg. auszeichnet, Blute mit langsamerem und schnellerem Senkungsvermögen (de Haan).

Betrachten wir zusammenfassend unsere Befunde, so sehen wir keinen besonderen Einfluß der Menses auf die Skg., wohl aber ist das Blut von Schwangeren durchwegs durch eine weit über dem Durchschnitt stehende Senkungsgeschwindigkeit ausgezeichnet.

Weiterhin überwiegt die Skg. des Frauenblutes jene des Männerblutes.

Diese unsere Befunde bei Männern und Frauen sind nicht etwa mit dem Zahlenunterschied der untersuchten Fälle zu erklären, sondern sie müssen andere Gründe haben, die in dem Frauenblut selbst liegen müssen.

II. Zeigt von pathologischen Zuständen das Blut von Syphilitikern eine höhere Skg. als das Blut von Nichtsyphilitikern?

Pathologischen Zuständen hat man schon früher ganz allgemein einen Einfluß auf die Skg. eingeräumt.

Die Crusta phlogistica der alten Physiologen besagt ja das zur Genüge, daß man Entzündungen einen Einfluß auf die Skg. der Bk. zuschrieb. Dies ist auch von Linzenmeier, Geppert u. a. für entzündliche Adnextumoren bestätigt worden. Von anderen pathologischen Verhältnissen gibt Plaut eine Beschleunigung bei der Arteriosklerose an, Runge bei der Dementia praecox.

Der Syphilis ist auch ein derartiger Einfluß zugesprochen worden.

Plaut fand bei Paralyse (48 M., 20 W.) durchschnittlich 6 mal so schnelle Sedimentierung als bei der Dementia praecox (M)[1], ebenso in der Mehrzahl der Fälle eine Beschleunigung bei Tabes (6 M.), dann noch bei Syphilis cerebrospinalis. Jedoch zieht er aus den letzten Fällen wegen der verhältnismäßig kleinen Zahl keine weiteren Schlußfolgerungen.

Runge (11 Paralysefälle, 3 Fälle von Tabes und Syphilis cerebrospinalis) bestätigt die Plautschen Befunde in dieser Beziehung.

Plaut hebt bei seinen Befunden hervor, daß das Frauenblut auch bei Paralyse schneller sedimentiere als das Männerblut.

Von Popper und Wagners 38 Fällen von Frühsyphilis sedimentierten 70% sehr rasch (2,2—3 cm Citratplasma in der ersten Stunde); unter diesen Fällen traten besonders die mit Erscheinungen hervor.

Bei den 30% Versagern handelte es sich um „sehr stark" behandelte, mehrfach um ganz frische mit Salvarsan gespritzte und „sehr häufig um abortiv behandelte und sicher seronegative Fälle". Von sicher wassermannpositiven Fällen, die sich dem Sedimentierungsversuch gegenüber negativ verhielten, waren es nur $7^1/_2$—10%.

Bei ausgebreiteten, floriden Sekundärformen war kein einziger Versager, bei den Tertiärfällen scheint nach Popper und Wagner die Skg. nicht so groß zu sein.

[1]) Als Mittelzahl gibt er von 45 männlichen Fällen von Dementia praecox 2,5 an. Diese Mittelzahl ist gewonnen nach Abschluß der Sedimentierung, nicht etwa nach 1 Stunde!



Ihnen fiel ebenfalls das „durchweg viel raschere Sedimentieren im Blute weiblicher Kranker“ auf.

Wieviel von den Fällen sich auf Männer und Weiber verteilten, das geht aus der Arbeit nicht hervor.

Wenn schon die Angaben von Popper und Wagner recht allgemein gehalten sind, so lassen sie trotzdem mit unseren Fällen einen Vergleich zu, weil, wie ich schon oben betonte, bei den Kontrollfällen dasselbe Material zugrunde liegt, ebenso bei den Syphilisfällen, und ferner deswegen, weil wir bei der Einteilung der Fälle der Vergleichsmöglichkeit wegen auch die willkürliche Grenze von 1,5 nach 1^{h} zugrunde gelegt haben. Popper und Wagner setzten allerdings 2,5 ccm einer 1,1 proz. Natriumcitratlösung mit 0,9% NaCl 7,5 ccm Blut zu, wir 1 ccm einer 5 proz. Natriumcitratlösung 9 ccm Blut.

Im einzelnen standen uns zur Verfügung 42 Männer mit Syphilis (98 Untersuchungen) und 35 Frauen (102 Untersuchungen) 28 Männer mit 55 Untersuchungen setzten 1,5 Citratplasma und darüber in der ersten Stunde ab, also 67 bzw. 56%! 33 Frauen mit 90 Untersuchungen wiesen dasselbe Bild auf (94 bzw. 88%). Nehmen wir davon noch die 5 Schwangeren (20 Untersuchungen weg, die ausnahmslos über 1,5 sedimentierten, so bleiben immer noch 28 Fälle mit 82 Untersuchungen, von denen bei 70 eine Sedimentierung über 1,5 vorhanden war, mit anderen Worten 93 bzw. 85,5%! Praktisch ergibt sich keine Verschiebung des Prozentgehaltes nach Weglassung der Schwangeren.

Nach dem Stadium der Syphilis eingeteilt wurden 33 Männer mit Syphilis I und II untersucht (74 Einzeluntersuchungen), 23 mit 47 Untersuchungen zeigten 1,5 und darüber cm Citratplasmahöhe nach einer Stunde = 70% bzw. 57%, von 4 Syphilis-latens-Fällen mit 10 Untersuchungen waren es 2 mit 4 Untersuchungen = 50 bzw. 40% und von 5 Fällen (14 Untersuchungen) von Syphilis III waren es 3 mit 4 Untersuchungen, die denselben Befund boten, also 60 bzw. 28%.

Von 23 Frauenfällen im zweiten Stadium mit 75 Untersuchungen ergaben 22 Fälle mit 67 Untersuchungen das gleiche Bild = 94 bzw. 89%.

Von 11 Frauenfällen von Syphilis latens (25 Untersuchungen) sedimentierten 10 mit 21 Untersuchungen über 1,5 in der Stunde = 91 bzw. 84%.

1 Fall von Syphilis III mit 3 Untersuchungen zeigte 3,2 bzw. 4,2 cm nach einer Stunde.

Stellen wir die Gesamtergebnisse bei der Syphilis und die Ergebnisse bei den einzelnen Stadien der Syphilis von Männern und Frauen einander gegenüber, so ergibt sich zwanglos, daß das Frauenblut unabhängig von den einzelnen Stadien und auch unabhängig von der Behandlung durchwegs schneller sedimentiert als das Männerblut.

Vergleichen wir weiterhin die syphilisfreien Männerfälle mit dem syphilitischen Männermaterial, so bekommen wir folgende Zahlen: 57% bzw. 53% und 67% bzw. 56%, bei den Frauen dagegen 86% bzw. 75% und 94% bzw. 88%.

Gewiß, bei beiden Geschlechtern zeigt sich eine etwas höhere Prozentzahl bei der Syphilis, unserer Ansicht nach aber nicht so eindeutig, daß man daraus der Krankheit den maßgebenden Einfluß zuschreiben müßte.

Dagegen ist ein unzweifelhaftes Überwiegen in der Schnelligkeit des Ablaufes der Sedimentierung bei dem Frauenblut vorhanden gegenüber dem Männerblut, mag es sich nun um syphilisfreie oder um Syphilisfälle handeln.



Differentialdiagnostisch etwa bei einem zweifelhaften Exanthem auf Grund einer höheren Skg. auf eine Syphilis schließen zu wollen, halten wir für verfehlt. Den Unterschied in den Prozentzahlen Popper und Wagners bei den Nichtsyphilis- und Syphilisfällen kann man vielleicht damit erklären, daß sich bei den Syphilisfällen mehr Frauen befunden haben.

Bei der Syphilis sedimentiert also das Frauenblut ebenfalls schneller als das Männerblut, im übrigen zeigt sich nicht einwandsfrei eine höhere Skg., die etwa der Syphilis zuzuschreiben wäre. Damit werden alle Weiterungen in diagnostischer Hinsicht hinfällig.

III. Ist bei gleicher Versuchsanordnung bei mehrfacher Untersuchung desselben Blutes ein Unterschied in der Skg. der Bk. vorhanden?

Früheren Untersuchern war schon eine gewisse Unregelmäßigkeit in der Skg. bei mehrfacher Untersuchung desselben Blutes aufgefallen, systematische Untersuchungen in größerer Anzahl liegen darüber nicht vor. Plaut erwähnt, daß bei der wiederholten Entnahme bei der Mehrzahl der männlichen Fälle keine erheblichen Unterschiede hervortreten. „Gewöhnlich betrug die Differenz höchstens einige Teilstriche; bei schnell sedimentierenden Proben konnten sich etwas größere Differenzen ergeben, doch hielt sich die Sedimentierung in der Regel auch bei Schwankungen nach unten noch oberhalb der durch die Zahl 10 bezeichneten Grenze."

Als Beispiel führt er 6 Fälle mit 14 Einzeluntersuchungen an.

Gleichzeitig entnommenes Blut desselben Falles sedimentiert ziemlich gleichmäßig nach Plaut.

Nach Popper u. Wagner variiert die Sedimentierungsgeschwindigkeit für das einzelne Individuum unter sonst gleichen Verhältnissen auch an verschiedenen Tagen kaum, wenn nicht mit den Patienten ein einschneidender Eingriff vorgenommen wurde.

Wir verwandten zur Beantwortung der Frage: „Ist bei gleicher Versuchsanordnung bei mehrfacher Untersuchung desselben Blutes ein Unterschied in der Skg. der Bk. vorhanden", einmal jene Fälle, die an verschiedenen Tagen wiederholt untersucht worden waren (sie sind schon unter I. und II. verwertet), und weiter noch 15 Fälle, denen an demselben Tage zu derselben Zeit mehrere Blutproben entnommen wurden. Der Kürze halber haben wir die erste Gruppe in der beiliegenden Tabelle zusammengestellt.

Ablesung nach		Schwankungen von								
		0—0,2	0,2—0,4	0,4—0,6	0,6—0,8	0,8—1,0	1,0—1,5	1,5—2,0	2,0—2,5	2,5—3,0
$^1/_2$ h	a	33 *)	8	4	6	5	9	1		1
	b	13	9	7	5	2	5	2	1	
1 h	a	24	5	11	8	4	5	1	2	1
	b	15	12	6	4	3	2	1		2
$1^1/_2$ h	a	24	4	9	8	5	3	2	1	1
	b	14	5	7	5	3	3			
2 h	a	24	7	8	5	3	8	1	2	
	b	21	6	5	4	2	3			

a = Männer. b = Frauen. — *) Wurde ein Fall mehr als zweimal untersucht, so wurden bei der Aufstellung der Tabelle nur zwei Untersuchungen berücksichtigt, und zwar jene, die die geringsten Unterschiede aufwiesen.



Aus der Betrachtung der Tabelle ergibt sich folgendes: Sowohl Männer- als auch Frauenblut kann an verschiedenen Tagen untersucht. Schwankungen in der Skg. bei demselben Fall aufweisen. Diese Schwankungen halten sich zum größten Teil unter 1 cm, sie können aber in seltenen Fällen, ohne daß sich dafür eine befriedigende Erklärung geben läßt, sogar bis zu 3 cm betragen. Am deutlichsten sind diese Unterschiede in den ersten 2 Stunden ausgeprägt, sie gleichen sich in den folgenden Stunden für gewöhnlich bis zu einem gewissen Grade wieder aus und betragen nach Abschluß der Sedimentierungszeit etwa nach 8—10 Stunden dann nur noch einige Zehntelgrade[1]). Dieses Verhalten ist nicht von dem Krankheitszustand abhängig, auch übt eine Behandlung der Krankheit, insonderheit der Syphilis, keinen Einfluß darauf aus. Der zwischen den einzelnen Punktionen liegende Zeitraum spielt dabei ebenfalls keine Rolle.

Mit den kleinsten Schwankungen sedimentieren jene Blute bei wiederholten Untersuchungen, deren Bk. schon von vornherein eine hohe Skg. besitzen, vor allem die Blute von Schwangeren. Hier handelt es sich für gewöhnlich — eine exakte Versuchsanordnung vorausgesetzt — nur um einige Zehntelgrade.

Bei den zu gleicher Zeit entnommenen mehrfachen Proben desselben Blutes sehen wir eine größere Übereinstimmung im Ausfall.

Wir untersuchten (s. o.) 15 Fälle (13 Männer, 4 mit Syphilis, 2 Frauen mit Syphilis, die anderen mit Hautkrankheiten). Bis auf einen Fall, dem 5 Proben entnommen wurden, wurden jedesmal 6 Proben gleichzeitig entnommen.

Zeigten sich Unterschiede, so waren es immer solche geringerer Art, nie über 0,4 cm und dann nur in den ersten Stunden. Nach 8—9 Stunden waren sie fast immer wieder ausgeglichen bis auf etwa 0,1 cm. Dieses Maß müssen wir wohl in das Bereich der Fehlerquellen der Methode rechnen.

Es kann vorkommen, daß ein Serum, das in der ersten $^1/_2$ Stunde schneller sedimentiert, von einem in dieser Zeit langsamer sedimentierenden nach einiger Zeit eingeholt bzw. um 1—2 Zehntelgrade überholt werden kann. Die Regel ist das aber nicht.

Wir sehen also, bei wiederholten Untersuchungen desselben Blutes, mögen sie nun an verschiedenen Tagen oder an einem Tag vorgenommen sein, kommen Unterschiede in der Skg. vor, die größer sind, wenn dasselbe Blut an verschiedenen Tagen in gleicher Versuchsanordnung untersucht wurde, als wenn es an demselben Tage untersucht worden war.

Für gewöhnlich werden diese Unterschiede gegen Ende des Sedimentierungsvorganges kleiner oder gleichen sich fast ganz aus, nach 8—10 Stunden.

Das Wesen des ganzen Sedimentierungsvorganges ist noch nicht völlig geklärt.

Sämtliche Forscher, die sich mit der Skg. beschäftigt haben, sind

[1]) Um nicht die Tabelle unnötig zu vergrößern, haben wir davon abgesehen, den weiteren Verlauf der Skg. während der ganzen Beobachtungszeit (3 und mehr Stunden) einzuzeichnen.

natürlich der Frage nach der Ursache des Zustandekommens und des verschiedenartigen Verhaltens nachgegangen.

Unsere eigenen Untersuchungen darüber sind noch nicht abgeschlossen. Ganz allgemein haben wir den Eindruck, als ob vor allem das Plasma daran beteiligt wäre.

Wir können durch verschiedene Vorgänge die Skg. beeinflussen.

So erzeugt das Defibrinieren des Blutes ebenso eine Verzögerung, wie das Inaktivieren.

Gelatine, Agar u. a. beschleunigt die Sedimentierung und zwar nach Linzenmeier nicht im Plasma, sondern auch bei in NaCl sedimentierten Bk., wo sonst nur ein langsames Fallen der Bk. zu beobachten ist.

Sicher spielt das spezifische Gewicht der einzelnen Bk. keine Rolle. Das hatte man früher angenommen.

Abgesehen von früheren Versuchen hat es de Haan vor kurzem noch durch folgenden Versuch widerlegt: für das Pferdeblut:

Durch Hinzufügen von 1 ccm roter Blutkörperchen des Pferdes und des Rindes zu einer 0,9% NaCl-Mischung läßt sich jeder Unterschied in der Senkung der beiden Blutarten verwischen.

Der Hämagglutination wird heute eine ausschlaggebende Rolle bei dem Zustandekommen des Phänomens zugeschrieben. Diese Hämagglutination ist wieder nach Linzenmeiers Untersuchungen abhängig von der Entladung der negativ geladenen Bk. durch einen im Blutplasma auftretenden + geladenen Körper. Welcher Art aber dieser + geladene Körper sein soll, das ist noch nicht erwiesen.

Das hätten weitere Untersuchungen festzustellen.

Zusammenfassung.

1. Es ist ein Unterschied in der Skg. des menschlichen Blutes vorhanden in der Weise, daß sich die Bk. des Frauenblutes schneller senken, als die des Männerblutes.

2. Von physiologischen Zuständen ist die zweite Hälfte der Schwangerschaft durch eine hohe Skg. ausgezeichnet.

3. Ein Unterschied in der Skg. des Syphilitikerblutes gegenüber anderen Krankheitszuständen hat sich nicht einwandfrei ergeben. Auch hierbei sedimentierte das Frauenblut schneller als das Männerblut.

4. Die Skg. desselben Blutes kann an verschiedenen Tagen besonders in den ersten beiden Stunden nach der Entnahme größere Unterschiede aufweisen, sie gleichen sich aber bis zu einem gewissen Grade nach 8—10 Stunden wieder aus. Die Skg. desselben gleichzeitig in mehrfachen Proben angesetzten Blutes schwankt in kleineren Grenzen.



5. Die Ursache der Sedimentierung und ihres verschiedenartigen Verhaltens bei Einzel- und mehrfachen Untersuchungen ist noch nicht geklärt.

Wahrscheinlich setzt sie sich aus mehreren Faktoren zusammen, sowohl aus Eigenschaften der Bk., als auch aus solchen des sie umgebenden Außenmediums.

Literatur *).

[1]) Fahraeus, Über die Ursachen der verminderten Suspensionsstabilität der Blutkörperchen während der Schwangerschaft. Biochem. Zeitschr. **89**, 355. 1918. — [2]) Fahraeus, R., Über Hämagglutination, insbesondere mit Rücksicht auf die Schwangerschaft und die Möglichkeit sie diagnostisch auszunutzen. Hygiea 1918. — [3]) Funke, O., Lehrbuch der Physiologie. Verlag von Leopold Voss, Leipzig 1860, I, Bd. 3. Aufl. — [4]) Geppert, F., Die Bedeutung der Blutsedimentierungsreaktion nach Fahraeus für die Geburtshilfe und Gynäkologie. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 10, S. 226. — [5]) de Haan, J., Über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen verschiedener Blutarten im Hinblick auf deren Verwendbarkeit für Phagocytoseuntersuchungen. Biochem. Ztschr. **86**, 298. 1918. — [6]) Linzenmeier, G., Eine neue Schwangerschaftsreaktion. XVI. Deutscher Gynäkologenkongreß in Berlin vom 26.—29. Mai 1920. Ref. Med. Klinik. 1920, N. 28, S. 743. — [7]) Linzenmeier, G., Eine neue Schwangerschaftsreaktion und ihre theoretische Erklärung. Centralbl. f. Gynäkol. 1920, Nr. 30, S. 816. — [8]) Linzenmeier, G., Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Arch. f. d. ges. Physiol. **81**, 169. 1920. — [9]) Linzenmeier, G., Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Sonderabdruck aus dem Arch. f. Gynäkol. **113**, H. 3. — [10]) Müller, J., Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen. **1**, 4. Aufl. 1844. Coblenz, Verlag von J. Hölscher. — [11]) Plaut, F., Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen im Citratblut bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr 10, S. 279. — [12]) Popper, E., Die Sedimentierungsgeschwindigkeit des Luetikerblutes. Verein Deutscher Ärzte in Prag. Sitzungsber. vom 30. IV. 1920. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 28. S. 827. — [13]) Popper, E. und Wagner, Über die Sedimentierungsgeschwindigkeit des Luetikerblutes. Med. Klin. 1920, Nr. **36**, S. 922. — [14]) Rona, P. und György, P., Untersuchungen über Sedimentierung. Biochem. Zeitschr. 1920, **105**, 133. — [15]) Runge, Über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Gesunden und Geisteskranken. Münch. med. Wochenschrift 1920, Nr. 33, S. 953.

*) Anmerkung: Inzwischen sind noch weitere Arbeiten erschienen, die sich mit der Frage beschäftigen, von J. Büscher, Heubner, E. Nathan und G. Herold, H. Sachs und K. v. Oettingen, P. György u. a.



Lupus erythematodes und Tuberkulose.

Von

Prof. C. Kreibich.

(Eingegangen am 6. Mai 1921.)

In der offenen Frage Lupus erythematodes—Tuberkulose erscheint von Zeit zu Zeit eine zusammenfassende Arbeit, in der gesammelt ist, was hierin bereits gesagt wurde und aus welcher man ersieht, wo in eigenen Beobachtungen kleine Fortschritte aber auch Unterlassungen enthalten sind. In diesem doppelten Sinne sei kurz über folgende Fälle berichtet:

Fall 1. Lupus erythematodes disseminatus-Boeck: N. Rosa, 22 Jahre, Vater Tuberkulose. Vor 7 Jahren, im 15. Lebensjahre kronengroßer Fleck auf der rechte Wange, der nach 2 Monaten von selbst verschwand. Vor 4 Jahren zweite Eruption auf beiden Wangen nach Insolation, verschwand spontan fast spurlos nach $^1/_2$ Jahr, vor 2 Jahren wurde eine dritte Eruption im Gesicht an der Klinik behandelt. Diesmal war die Rötung intensiv und von schwarzgrauer Schuppung gefolgt. Jetzige vierte Eruption trat nach intensiver Sonnenbestrahlung innerhalb 3 Tagen unter Hitze und Jucken auf.

Status praesens: Bei der sonst kräftigen Pat. zeigt das Gesicht den Zustand eines subakuten Erythema perstans faciei. Befallen sind Nase, beide Wangen bis hinter beide Ohren, untere Hälfte der Stirne, frei blieben beide Augengegenden und ein symmetrischer Herd um den Mund. Davon getrennt ein Herd am oberen Ende des Sternums und ein zweiter längs der Stirn-Haargrenze. Einzeleffloresoenz besteht in einem lebhaft roten Fleck, der sich gegen die Mitte zu in seiner Farbe verstärkt, ohne als eigentliches Knötchen zu prominieren. Von diesem mittleren Anteil breitet sich die Rötung feinstrahlig aus, was auf Beteiligung der Lymphgefäße schließen läßt; durch Berührung mit benachbarten Herden entsteht ein Netz und schließlich die diffus erkrankte Fläche im Gesicht, deren Rand an manchen Stellen schärfer, an der Stirne wieder netzförmig aufgelöst ist. Nirgends dem Lupus miliaris ähnliche Knötchen, keine Nekropusteln. Bei der Abheilung des diffusen Erythems treten Schuppen auf, welche den zentralen Anteil der konfluierten Knötchen entsprechen. Die Schuppen nehmen sehr bald eine dunkelgraue Farbe an, sitzen ziemlich fest, nebenbei nimmt das Erythem selbst einen mehr düster-bräunlichroten Farbenton an. Weiter finden sich reichlich Efflorescenzen an den Streckseiten der Arme, am Handrücken, an den Fingern, reichlich am Stamme, über der Mamma, auf der Bauchhaut, am Rücken bis zum Kreuzbein, an den unteren Extremitäten. Auch hier meist die oben beschriebenen zentral verstärkten Flecke, manchmal wirklich knötchenartig, aber ohne Nekropustel oder konfluierte größere rote Herde mit stärkerer Elevierung. Diagnose: Lupus erythematodes disseminatus mit Erythema perstans faciei und zwar jene Form, wie sie zuerst Boeck beschrieben hat. Es fand sich weiter: Am hinteren Rande des Sternocleidomastoideus korallenartig aneinandergereihte, meist haselnußgroße,



derbe, harte Lymphdrüsen, ähnliche vergrößerte Lymphdrüsen über den Claviculis und in beiden Achselhöhlen. Am Röntgenschirm deutlicher Hilusschatten. Eine Lymphdrüse wird exstirpiert, zeigt makroskopisch rote Schwellung, herrührend von Blutungen und diffundiertem Blutfarbstoff; mikroskopisch Blutungen und Blutfarbstoffdurchtränkung, reichliche Infiltration mit Plasmazellen, Rundzellen, pyrinophile Lymphoblasten, sonst seitens der fixen Zellen keine proliferierten Elemente, die als epitheloide oder Riesenzellen angesprochen werden könnten, somit kein tuberkulöser Aufbau, keine Tuberkelbacillen. Durch Versehen kam die Drüse in Formol, daher keine Überimpfung. Drei Stücke aus dem Erythema perstans der Ohrmuschel und vom Stamm ergeben banale Entzündung ohne irgendwelche Andeutung eines tuberkulösen Aufbaues — keine Tuberkelbacillen.

Versuch I. Es wird die rechte Halsseite durch 15 Minuten in 50 cm Abstand mit künstlicher Höhensonne bestrahlt, bei vollkommener Abblendung des Gesichtes. Am nächsten Tag zeigt das gesamte Erythema perstans faciei eine nicht sehr intensive aber deutliche Lokalreaktion. Zunahme der Hyperämie und etwas Ödem. Nachdem die Reaktion abgeklungen, wird II. die linke Halsseite röntgenisiert (10 H mit 3 mm Filter). Am nächsten Tage deutliche Lokalreaktion und zwar stärker als nach Höhensonne, stärkere Hyperämie, etwas stärkere kollaterale Injektion der freien Partien um die Augen, Ödem der Lippe, folgend intensive Parakeratose. III. Nach 3 Tagen 1 mg Alttuberkulin. Intensive Lokalreaktion, schwache Allgemeinreaktion (37,2), Stichreaktion; folgend Cyanose des Erythems und intensive festhaftende Parakeratose.

Fall 2. L u p u s e r y t h e m a t o d e s d i s c o i d e s u n d L u p u s e r y t h e m a t o d e s d i s s e m i n a t u s B o e c k. 18 jähriges Mädchen mit typischem Lupus erythematodes discoides auf der Nase und beiden Wangen mit Ausgang in Atrophie, seit 4 Jahren. In letzter Zeit Auftreten einer roten akuten Zone um den alten Herd, ähnlich wie in Fall 1. Gruppe von sternförmigen Flecken über dem Jugulum (Sonne), auf der rechten Wange und an der Stirn-Haargrenze. Ziemlich reichliche Knötchen an den Armen und größere konfluierte Herde an den Unterschenkeln. Auch hier derselbe Drüsenbefund, keine Lymphdrüsen unterhalb der Kiefergegend, hingegen zahlreiche derbe vergrößerte Lymphdrüsen hinter dem Kopfnicker und in den Achselhöhlen. Hilusschatten, Prozeß an der rechten Lunge. Pat. stirbt 3 Monate später in einem Spital an Tuberkulose. Versuch: Wir bestrahlten nach Abdeckung des Gesichtes beide Halsseiten mit Höhensonne durch 15 Minuten bei 50 cm Abstand. Am nächsten Tag deutliche Abblassung des Lupus erythematodes discoides durch Kontrast, weil in dem akuteren peripheren Saum eine deutlich verstärkte Hyperämie aufgetreten ist, ähnliche Lokalreaktion im Herd über dem Jugulum. Allgemeines Unbehagen der Pat. Tuberkulinreaktion wurde absichtlich unterlassen.

Fall 3. L u p u s e r y t h e m a t o d e s d i s c o i d e s m i t a k u t e m N a c h s c h u b a u f d e r K o p f h a u t. Lupus erythematodes discoides im Gesicht besteht seit 16 Jahren und ist dank einer energischen Behandlung fast vollständig in Atrophie übergegangen. In der letzten Zeit sind bei der Pat. mehrere Lupus erythematodes-Herde am behaarten Kopf aufgetreten. Alopecie, Rötung mit leichter Schwellung, festhaftende graue Schuppen, Stichelung der Oberfläche. Auch hier keine Drüsen unter dem Kiefer, hingegen wieder Drüsen hinter dem Kopfnicker. Drüsen walnußgroß und von so derber Konsistenz, daß man geneigt ist, an Verkalkung zu denken.

Aus den Beobachtungen geht hervor: In 2 Fällen von Lupus erythematodes, die man ihrer Eigenart nach zum Typus B o e c k rechnen muß, und in 1 Falle mit akutem Nachschub finden sich Lymphomata colli nicht an den typischen Stellen, sondern hinter dem Kopfnicker, in

der Achselhöhle und am Hilus. Die Konsistenz der Drüsen ist eine auffallend harte. Die Drüse des einen Falles zeigt ebensowenig tuberkulösen Aufbau wie der L. e. selbst, trotzdem reagiert der Fall auf Tuberkulin. In 2 Fällen reagiert der Lupus erythematodes lokal auf Höhensonnenbestrahlung der Halsdrüsen und in 1 Falle davon auch auf Röntgenbestrahlung. Da derselbe Fall auch auf Tuberkulin reagiert, so ist anzunehmen, daß durch Höhensonne und Röntgen Stoffe des Tuberkelbacillus aus der Drüse abgelöst werden, allerdings vielleicht nur in solchen akuten Fällen, wie sie der Typus Boeck darstellt. Dadurch findet die Angabe der Patientin, daß ihre Erkrankung zweimal nach intensiver Sonnenbestrahlung aufgetreten ist, eine experimentelle Bestätigung. Die häufige Verschlechterung lupöser Erkrankungen im Frühjahr wäre in gleichem Sinne auf Mobilisierung der Drüsen durch wirksame Sonnenstrahlen zurückzuführen. Gleichzeitig gemahnen obige Versuche zu einer gewissen Vorsicht in der Therapie, ähnlich wie seinerzeit Boeck das Calciumsulfid, das zur Behandlung tuberkulöser Lymphome verordnet wurde, als nachteilig erkannte.

Nach diesen Versuchen wäre man geneigt, die Drüsen als den Ort anzusehen, von wo aus der L. e. gespeist würde, ähnlich wie Delbanco einen L. e. nach Exstirpation der Drüsen verschwinden und mit ihrem Rezidiv wieder auftreten sah. Einige Momente sprechen aber dafür, in 2 Fällen Drüsen und Hauterkrankung als gleichzeitig aufzufassen. Hierher gehört die reichliche Aussaat fast auf der ganzen Haut, die rote Infiltration der Drüsen und der nichttuberkulöse Bau der Drüsenveränderungen. Mit Rücksicht auf das letzte Moment erhebt sich die Frage: War es in der Drüse nicht zur Ausbildung des Tuberkuloms gekommen, weil die Zeit von 4 Wochen zu kurz ist, oder reagieren manche Menschen auf Tuberkelbacillen auch in der Lymphdrüse nur mit chronisch banaler Entzündung? Die Konstatierung dieser Tatsache würde das Verständnis der banalen Entzündung im Lupus erythematodes erleichtern. Da obige Fälle diese Frage nicht beantworten können, wird man sich im kommenden an die Lymphdrüse zu halten haben. In dem Verhalten der Drüse zur Hauterkrankung gibt es vier Möglichkeiten: a) Es sind die Drüsen eine Folge der Hauterkrankung; b) die Drüsen sind die Quelle für die Hauterkrankung; c) Drüsen und Haut werden gleichzeitig infiziert; d) eine Drüse ist die Quelle, die übrigen werden von ihr zugleich mit der Haut infiziert. Vielleicht läßt sich in geeigneten Fällen der Widerstand gegen die Exstirpation der Drüsen überwinden und läßt sich aus der Anatomie und gleichzeitigen Überimpfung auf obige Fragen besser eine Antwort finden als aus dem viel untersuchten Lupus erythematodes selbst.

Ein letztes Wort gegen Krompechers Ableitung von Schweißdrüsengeschwülsten von der fertigen Epidermis.

(Vgl. dieses Archiv 128, 1921.)

Von

G. Ricker (Magdeburg).

(Eingegangen am 15. April 1921.)

Gegen meine Auffassung, daß, soviel bisher bekannt, die fertige Epidermis nicht imstande ist, schweißdrüsenähnliche Schläuche hervorzubringen und zum Mutterboden von Geschwülsten zu werden, die ich mit Johannes Schwalb, meistens im Anschluß an zahlreiche frühere Autoren, als Geschwülste von Schweißdrüsen hingestellt habe[1]), und die Krompecher größtenteils als Epidermisgeschwülste ansieht, bringt dieser in seiner Erwiderung (im 128. Bande dieses Archivs) einen einzigen Einwand. Es verweist mich nämlich auf die Textabb. 1 (S. 181) seiner Abhandlung über Adamantinome und sonstige Kiefergeschwülste im 64. Bande der Zieglerschen Beiträge: „Dort erscheint die Epidermis durch einen dem Schweißdrüsenausführungsgang ähnlichen Gang mit dem Parenchym des Adamantinoms verbunden." Krompecher schreibt hier versehentlich „Epidermis", er meint das geschichtete Plattenepithel der Mundhöhle.

Krompecher spricht in seiner Erwiderung von einem „Gang", den er an der angegebenen Stelle abgebildet habe; unmittelbar darauf gebraucht er den Ausdruck „Schlauch". Vergleicht man damit den Text, den er der Geschwulst widmet, der die von Krompecher herangezogene Abbildung zugehört, so ist an keiner Stelle weder von Gängen noch von Schläuchen die Rede, sondern lediglich von „soliden Epithelgebilden", die gleich darauf als „Stränge" näher geschildert werden; außerdem erwähnt Krompecher, was in strengem Sinne nicht mehr hierher gehört, „Kolben" soliden Baues, in denen durch zentrale Degeneration „kleine Cystchen", wir würden sagen, Pseudocystchen, entstehen. Auch die Abbildung zeigt keinen Gang oder Schlauch, sondern, soweit sie ein Urteil zuläßt, einen Strang aus Epithelzellen.

Zu Unrecht erweckt somit Krompecher bei dem Leser seiner Erwiderung, der sich nicht die Mühe nimmt, den Band der Zieglerschen Beiträge aufzuschlagen, den Eindruck, er habe Gänge oder Schläuche beschrieben, die vom geschichteten Plattenepithel der Mundhöhle ausgehen. Ein Gang oder Schlauch muß ein Lumen besitzen; der solide Gang und Schlauch ist eine Contradictio in adjecto, die Krompecher auf S. 96 der Ricker-Schwalbschen Monographie gerügt finden kann.

Es bleibt somit meine Behauptung zu Recht bestehen, daß Krompecher den Nachweis, daß die fertige Epidermis Schläuche vergleichbar den Schweißdrüsen zu liefern vermag, bisher nicht erbracht hat. Auch wenn in jenen dünnen Strängen von Epithelzellen, die er beschreibt, nachträglich — durch Zerfall — ein Lumen auftreten würde, würde das nicht beweisen, daß die fertige Epidermis

[1]) G. Ricker und Johannes Schwalb, Die Geschwülste der Hautdrüsen. Verlag von S. Karger. Berlin 1914.



schweißdrüsenähnliche Schläuche hervorbringen kann; in der aus den Präparaten zu erschließenden Entwicklung solcher müßte die Bildung des Lumens durch Zerfall auszuschließen und noch gar manche andere Anforderung erfüllt sein, ehe man von von der Epidermis neugebildeten schweißdrüsenähnlichen Schläuchen sprechen könnte.

Wir wiederholen, daß dies das einzige Beweismittel ist, mit dem Krompecher in seiner Erwiderung seine Ableitung derjenigen Geschwülste, die andere Autoren und wir als Schweißdrüsengeschwülste ansehen, zu stützen versucht, und überlassen dem Leser das Urteil über die oben mitgeteilte Art und Weise, in der es vorgebracht wird.

Krompecher behauptet weiter, „ähnliche Bildungen" (nämlich wie seine dünnen Stränge, die er als Gänge oder Schläuche ausgibt) seien von mir mit Schwalb „ohne weiteres, aber in ganz unberechtigter Weise als Kriterien für die Schweißdrüsennatur" von Geschwülsten hingestellt worden. Wir fordern Krompecher auf, die Stellen anzugeben, an denen das in unserer Monographie geschehen ist; wir haben an der Hand der Literatur, z. B. bei der Lehre vom Syringom, nur behauptet, daß Stränge aus Schweißdrüsen unter pathologischen Umständen herauswachsen können, an keiner Stelle aber aus der Anwesenheit von Epithelsträngen oder -gängen in einer Geschwulst „ohne weiteres" auf deren Schweißdrüsenherkunft geschlossen.

Krompecher zieht in diesem Zusammenhange am Schlusse seiner Erwiderung die von uns sog. „multiplen hyalinhaltigen Schweißdrüsenepitheliome besonders der behaarten Kopfhaut" heran, die u. a. Nasse, Spiegler, Dubreuilh und Auché beschrieben und die wir durch kritische Bearbeitung der Literatur und eigene Beobachtungen an wertvollem Material in unserer Monographie von den Schweißdrüsen hergeleitet haben. Gewiß „sind wir nicht berechtigt", wie Krompecher schreibt, und waren wir, Ricker und Schwalb, nicht berechtigt, auf Grund der Anwesenheit der oben charakterisierten Epithelstränge, der sog. Schläuche Krompechers, die im Laufe der Zeit so mannigfach gedeuteten, merkwürdigen Geschwülste „ohne weiteres" von den Schweißdrüsen abzuleiten. Wir haben diesem Nachweis 33 Seiten des referierenden und kritischen Teiles und fast 15 Seiten der Besprechung unseres eigenen Materials (mit 5 Abb.) in unserer 240 Seiten starken Monographie gewidmet, dabei alle die zahlreichen in Betracht kommenden Punkte berücksichtigt und besonderen Wert auf den Nachweis der Entstehung der für diese Geschwulstform charakteristischen Zwischensubstanzen (Hyalin, Mucin, Chondrin) durch Sekretion des vom Schweißdrüsenepithel abstammenden Geschwulstparenchyms gelegt. Bekanntlich kommen dieselben Geschwülste in den Speicheldrüsen vor; in unserer Monographie über die Geschwülste der Hautdrüsen haben wir zur Unterstützung auf die Abhandlung meines Mitarbeiters E. Ehrich hingewiesen, in der der Nachweis der Abstammung der sog. Mischgeschwülste der Speicheldrüse von der fertigen Speicheldrüse erbracht ist. Obwohl die Ehrichsche sehr ausführliche und reich illustrierte Abhandlung in einer — chirurgischen — Zeitschrift[1]) erschienen ist, die sich doch wohl jeder pathologische Anatom durch die Hände gehen läßt, obwohl jene auch im Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. ausführlich referiert worden ist, hat Krompecher sie 2 Jahre später in seiner eigenen Abhandlung[2]) über die Mischgeschwülste der Haut sowie der Speichel- und Schleimdrüsen unerwähnt gelassen. Wir dürfen erwarten, daß Krompecher künftig diese unseres Erachtens wichtige Stütze der Ableitung der von uns sog. mucinösen, chondrinösen Epitheliome der Haut von den fertigen Schweißdrüsen nicht mit

[1]) Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **51**. 1906.

[2]) Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **44**. 1908.



Stillschweigen übergeht, und ich verweise ihn schon jetzt auf eine demnächst in den Zieglerschen Beiträgen erscheinende Abhandlung meines Mitarbeiters Dr. Böttner über das sezernierende Epitheliom (die sog. Mischgeschwulst) der Speicheldrüsen. Die uns jetzt beschäftigenden Geschwülste der Haut und der Speichel- u. a. Drüsen sind weder Krebse, als welche sie Krompecher hinstellt, noch entstehen sie, wie er behauptet, unter Metaplasie von Epithel im Bindegewebe, noch gehen sie von den sog. Basalzellen aus: daß sich „das Basalepithel (scil. des geschichteten Plattenepithels) vom Pflasterepithel aus auch auf die Zylinderzellenschleimhäute und auf die Drüsen hin fortsetzt und überall eine an der Grenze des differenzierten Epithels und des Bindegewebes gelegene, mehr oder minder deutlich erkenntliche Zellage bildet — über den ganzen Körper" ist eine Behauptung Krompechers[1]), das Fundament seiner Lehre von den Basalzellgeschwülsten, für die er den Beweis schuldig geblieben ist.

Hiermit könnte ich meine Auseinandersetzung mit Krompecher schließen, deren Ergebnis ist, daß die Schweißdrüsengeschwülste der Literatur in der Tat Schweißdrüsengeschwülste und nicht Epidermisgeschwülste sind, und daß Name und Begriff der Basalzellengeschwülste („Basaliome") in der Geschwulstlehre keinen Raum beanspruchen können. Indessen, der Mann der Wissenschaft läßt sich nicht gern einen „argen Widerspruch" vorwerfen, ohne sich zu wehren; und so bemerke ich zum Schluß, daß die Anerkennung der Verdienste Krompechers im Kampfe gegen die Endotheliome, die wir in unserer Monographie ausgesprochen haben, sehr wohl vereinbar ist mit unserer völligen Ablehnung seiner „Basaliomtheorie"; wir haben die gleiche Anerkennung, auf die sie mit vielen Autoren Anspruch haben, an derselben Stelle Borrmann zuteil werden lassen, obwohl wir auch seine Theorie der „Coriumgeschwülste", die die Cohnheimsche ist, abgelehnt haben. Man kann eine falsche Theorie bekämpfen und zu ihrer Widerlegung beitragen, ohne daß man dadurch vor der Aufstellung einer neuen falschen geschützt wäre. Das eine hat — im Verein mit anderen — Krompecher getan und das andere nicht unterlassen. In diesem Sinne fassen wir die historische Stellung Krompechers in der Geschwulstlehre auf, anders, als er es selbst im Eingange seiner Erwiderung tut.

[1]) ibidem, S. 52.



Schlußwort zu den Bemerkungen Rickers.

Von

E. Krompecher (Budapest).

(Eingegangen am 12. Mai 1921.)

Ricker und Schwalb behaupten, daß ein sehr beträchtlicher Teil der Hautepitheliome Schweißdrüsentumoren entsprechen. Als solche betrachten sie diejenigen Epitheliome, welche Schweißdrüsenschläuche oder denen ähnliche Gebilde enthalten und für diese Geschwulstform „charakteristische“ Zwischensubstanzen (Hyalin, Mucin, Chondrin) einschließen.

Demgegenüber betone ich, daß als Schweißdrüsengeschwülste bloß diejenigen seltenen Geschwülste zu bezeichnen sind, welche typische, d. h. aus Drüsenzellen und Membrana propria aufgebaute Schläuche enthalten und deren Parenchym mit den Schweißdrüsen im organischen Zusammenhang steht.

In der weit überwiegenden Mehrzahl der „Schweißdrüsengeschwülste“ von Ricker und Schwalb handelt es sich, in Anbetracht dessen, daß typisches Drüsenepithel und Membrana propria fehlen und bloß von Basalzellen begrenzte Gänge oder Schläuche vorhanden sind, um schweißdrüsenähnliche Adenome, resp. um adenoide Basaliome.

Mit Hinweis darauf, daß ich mehrere Fälle beobachtete, wo die Basalzellen der Epidermis in Form solch drüsenschlauchartiger Gebilde wuchern, leitete ich diese schweißdrüsenähnlichen Adenome resp. die adenoiden Basaliome von der Epidermis ab.

Die Fähigkeit der Epidermis resp. des geschichteten Plattenepithels, solche drüsenschlauchähnliche Gebilde zu produzieren, läßt Textabb. 1 (S. 181) meiner im Bd. 64 der Zieglerschen Beiträge erschienenen Arbeit deutlich erkennen. Weitere 5 Fälle meiner Sammlung lassen diese Fähigkeit der Epidermis gleichfalls in ganz einwandfreier Weise erkennen und hoffentlich bietet sich mir bald Gelegenheit, auch diese Fälle bildlich darzustellen.

Der Grund, warum ich nun gezwungen bin, hier nochmals das Wort zu ergreifen, ist der, daß Ricker betont, der von mir abgebildete Gang resp. Schlauch entspreche ja gar nicht einem Schlauch oder Gang, da ja ein Gang oder Schlauch ein ausgesprochenes Lumen besitzt, und hierdurch die ganz irrtümliche Meinung erweckt, als wären in sämtlichen von Ricker und Schwalb als Schweißdrüsentumoren hingestellten Tumoren solche wahre Drüsenschläuche vorhanden und als hätte ich behauptet, die fertige Epidermis könne bloß wahre von Drüsenepithel und Membrana propria begrenzte Schläuche erzeugen.

In den seltenen Fäden, wo sich solch wahre Drüsenschläuche in den fraglichen Hautepitheliomen nachweisen lassen, ist ja eine gewisse Grundlage zur Diskussion über deren Schweißdrüsenadenomnatur vorhanden. Nun entsprechen aber diese in der überwiegenden Mehrzahl der von Ricker und Schwalb als Schweißdrüsenadenom-Gebilde bezeichneten schlauchartigen Gebilde, ebenso wie die von der fertigen Epidermis gebildeten keinen wahren Drüsenschläuchen, sondern stellen drüsenschlauchähnliche, adenoide Basalzellengebilde dar und



veranlaßten ja gerade mich zur Behauptung, daß die in Rede stehenden Tumoren nicht Schweißdrüsengeschwülsten, sondern höchstens hidradenoiden Adenomen resp. adenoiden Basaliomen entsprechen.

Kurz, der Nachweis dessen, daß das geschichtete Plattenepithel resp. die Epidermis drüsenschlauchähnliche, adenoide Gebilde erzeugt, weist darauf hin, daß Tumoren, welche solche adenoide Gebilde einschließen, von der Basalzellenschicht der Epidermis ausgehen können. Damit ist nicht gesagt, daß ein allerdings sehr geringer Teil der fraglichen Geschwülste nicht auch von den Schweißdrüsen selbst abstammt und wirklichen Schweißdrüsentumoren entspricht.

Davon, daß die Zwischensubstanz (Hyalin, Mucin, Chondrin) in irgendeiner Weise für die Schweißdrüsentumoren charakteristisch wäre, habe ich mich nicht überzeugen können.

Zur Frage der Leberschädigung bei Lues und Salvarsantherapie.

Von

Dr. **Arnold Kirch** und Dr. **Jakob Freundlich.**

(Aus der Abteilung für Haut- und Geschlechtskranke [Primararzt: Prof. Dr. M. Oppenheim] und der III. med. Abteilung [Primararzt: Doz. Dr. W. Neumann] des Wilhelminenspitales in Wien.)

(Eingegangen am 25. Mai 1921.)

Auf dem Gebiete der visceralen Lues nimmt die Leber einen dominierenden Platz ein. Wir denken dabei nicht nur an die Leberveränderungen bei kongenitaler Syphilis, an den luetischen Frühikterus, an die tertiärsyphilitischen Erkrankungen verschiedenster Form und Ausbreitung im Bereich der Leber, sondern auch an jene vor allem und oft nur funktionell sich äußernden Schädigungen, wie sie die verschiedenen Funktionsprüfungen der Leber ergeben. Nun ist es ja in konkreten Fällen oft schwer zu entscheiden, was bei einem Funktionsausfall der Leber gerade der Syphilis zuzuschreiben ist, da wir natürlich sehr häufig verschiedene Teilursachen für das Zustandekommen der Leberschädigung feststellen können.

Ein sehr einfaches und — wie Hildebrandt gezeigt hat — sehr verläßliches Mittel, eine gestörte Leberfunktion nachzuweisen, ist die Untersuchung auf Urobilin[1]) bzw. sein Chromogen. Mit dem Nachweis von erhöhter Urobilinurie bei Lues beschäftigt sich nun unsere nachfolgende Untersuchungsreihe, da wir zur Zeit keine Möglichkeit haben, andere, kompliziertere Funktionsprüfungen der Leber vorzunehmen. Šamberger hat schon seinerzeit auf das Vorkommen von Urobilinurie bei unbehandelter Lues hingewiesen. Um gerade in der Frage, was in einem vorliegenden Falle von positiver Urobilinurie durch Lues bedingt ist, die richtige Entscheidung treffen zu können, trachteten wir dadurch weiter zu kommen, daß wir die Lues in ihren verschiedenen

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Wir sind uns wohl bewußt, daß die Urobilinurie die Resultierende aus einem recht komplexen Vorgang darstellt. Nur wenn wir die verschiedenen Teilfaktoren mit Ausnahme der Leber außer acht lassen können und außerdem noch anderseitig Anhaltspunkte für eine Leberfunktionsstörung besitzen, dürfen wir die Urobilinurie auf die Leber beziehen. Weiter fassen wir hier die Leber im Sinne eines makroskopischen Ganzen auf, ohne Rücksicht auf ihren Aufbau zu nehmen (Leberzellen, Kupffersche Sternzellen usw.).



Stadien auf Urobilinurie untersuchten, ganz besonders solche Fälle im Auge behielten, die während unserer Beobachtung aus dem primären in das sekundäre Stadium übergingen.

Zum Nachweis des Urobilins bedienten wir uns der Schlesingerschen Zinkacetatmethode, wobei wir darauf achteten, daß das Urobilinogen durch Lugolsche Lösung (1—2 Tropfen) in Urobilin übergeführt und die störende sauere Reaktion durch Ammoniak beseitigt wurde. Wir verwerteten das Auftreten von zweifelloser grüner Fluorescenz im auffallenden Lichte, unsichere Resultate rechneten wir als negative.

In der Folge bringen wir eine Übersichtstabelle betreffend 102 Fälle von verschiedenen Stadien der Lues:

Tabelle I.

	Gesamtzahl	Alter	WaR. pos.	WaR. neg.	Urobilinurie	Anmerkungen
Lues I	26	16—44	10	16	3[1]) = 11,5 %	[1]) Davon bei zwei pos. WaR.
Lues II	50	17—50	50	—	31 = 62 %	
Lues III	9	25—47	9	—	8 = 88,8 %	
Lues latens	12	24—51	10	2[2])	9 = 75 %	[2]) Unzweifelhafte luetische Infektion, bereits mehrere Kuren gemacht.
Lues heredit.	5	14—22	5	—	2 = 40 %	

Diese kurze Übersicht zeigt uns zunächst einmal, daß die Zahl der positiven Urobilinfälle den geringsten Prozentsatz bei Lues I aufweist, sprunghaft in die Höhe schnellt bei Lues II und ihren Höhepunkt bei Lues III erreicht, während Lues latens nicht weit hinter Lues III zurückbleibt. Hier möchten wir bemerken, daß wir von Lues secundaria mit dem Momente des Auftretens von Exanthem sprechen, also nach rein klinischen Gesichtspunkten die Stadieneinteilung der Syphilis vornehmen. Dieses Zahlenmaterial spricht bis zu einem gewissen Grade, allerdings nur bedingt, für die Rolle der Lues beim Zustandekommen der Urobilinurie. Zweifellos ist in diesem Sinne der rasche Anstieg bei der sekundären Lues aufzufassen, weil für die Entstehung der Urobilinurie keine anderen ursächlichen Momente aufzufinden waren*). Interessant ist weiter die Verteilung der positiven Urobilinfälle des ersten Stadiums auf die beiden Gruppen: positive und negative WaR. mit dem Resultat, daß auf 10 Fälle positiver WaR. 2 Fälle von Urobilinurie entfallen, während bei 16 Patienten mit negativer WaR. nur einmal Urobilin beobachtet wurde. Das spricht vielleicht — allerdings ist die Zahl der Beobachtungen zu klein — mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dafür, daß eine durch Urobilinurie nachweisbare Leberschädigung später auftritt, als bereits die Veränderungen im Serum vorhanden sind, welche die positive Seroreaktion bedingen.

Für die Auffassung, daß die sehr beträchtliche Zunahme der Urobilinurie bei Lues secundaria tatsächlich auf die Generalisation des Virus zurückzuführen ist, läßt sich — abgesehen von der in die Augen fallenden prozentuellen Zunahme positiver Beobachtungen von Uro-

*) Dieser Anstieg ist hier wohl bedingt durch die intensive hämatogene Aussaat der Spirochäten.



bilinurie in diesem Stadium — die Tatsache des Auftretens vom luetischen Frühikterus im Eruptionsstadium der Lues verwerten, weiter Beobachtungen unsererseits, Fälle betreffend, die als Lues I zur Aufnahme gelangt, auf die eingeleitete Therapie eine Herxheimer-Reaktion bekamen und eklatanteste Urobilinurie aufwiesen, ohne daß die Urobilinurie in irgendwelche Abhängigkeit von febriler Temperatursteigerung gebracht werden konnte. Joseph und Cohnheim[1]) haben sogar in allen Fällen von Lues II eine positive Urobilinogenreaktion gefunden, indes ist dieses Resultat von Kleeberg mit Recht in seiner Bedeutung bezweifelt worden, da die beiden Autoren die Reaktion mit dem Ehrlichschen Aldehydreagens in der Wärme anstellten, wobei bekanntlich auch schon normale Harne positiven Ausfall der Probe geben.

Was nun die 3. Gruppe anlangt, Lues III, so spielt hier mitunter zweifellos das Alter der Individuen eine gewisse Rolle, denn es ist selbstverständlich, daß in höherem Alter verschiedene Momente auftreten, welche Urobilinurie hervorrufen können (geringe Kreislaufstörungen, Leberschädigungen durch Alkohol usw.). Doch ist in unseren Fällen ein strengerer Zusammenhang zwischen Urobilinurie und Alter der Individuen nicht zu konstatieren, da die positiven Fälle von Urobilinurie sich zwischen 14 und 51 Jahren bewegen und der einzige Patient bei Lues III mit negativer Urobilinurie 32 Jahre aufwies.

Wir müssen vielmehr annehmen, daß durch die Lues, auch über das Exanthemstadium hinaus, Leberschädigungen gesetzt werden können, wie es die prozentuellen Zahlen positiver Urobilinurie nicht nur bei Lues III, sondern auch bei latenter Syphilis beweisen, Zahlen, wie wir sie sonst am gleichalterigen Krankenmaterial ohne irgendwelche eklatante Ursachen für Urobilinurie (Fieberzustände, Herzinsufficienz usw.) nicht zu sehen gewöhnt sind.

Für die ätiologische Bedeutung der Lues in dieser Hinsicht läßt sich schließlich auch das Auftreten von Urobilinurie bei Lues hereditaria (2 mal bei 5 Beobachtungen) verwerten. Gerade hier war außer der Lues ein ursächlicher Faktor für Urobilinausscheidung nicht nur nicht nachweisbar, sondern überhaupt gar nicht in Erwägung zu ziehen.

Wenn wir nun die Urobilinurie als Ausdruck einer, sei es auch noch so leichten Funktionsstörung der Leber auffassen, so tritt die Frage an uns heran, wie diese Funktionsstörung zu deuten ist.

Am naheliegendsten scheint uns die Erklärung für die Fälle von Generalisation des syphilitischen Virus zu sein. Hier, also im Exanthemstadium, kommt es mit der hämatogenen Aussaat der Spirochäten zu einer Leberschädigung, als deren eklatanter Ausdruck ja schon seit langem der luetische Frühikterus bekannt ist. Wenn wir uns nun die anatomischen Veränderungen, die zur Urobilinurie führen, vergegen-

[1]) Zit. nach Kleeberg.



wärtigen wollen, so müssen wir uns unbedingt mit dem syphilitischen Frühikterus etwas näher befassen. Schwierig freilich erscheint die Beantwortung der Aufgabe, welche Leberveränderung wohl diesem luetischen Frühikterus zugrunde liegt.

Diesbezüglich existieren recht verschiedene Auffassungen. Bäumler[1]) faßt diesen luetischen Frühikterus als Katarrh des Ductus choledochus auf, welcher im Anschluß an einen — infolge des Fiebers im Eruptionsstadium — einsetzenden Magen- und Darmkatarrh auftritt. Neugebauer dagegen kommt nach Besprechung der beiden vor allen in Betracht kommenden Möglichkeiten, nämlich mechanischen Verschluß der Gallengänge, z. B. durch geschwollene Lymphdrüsen oder Schleimhautexanthem (im Sinne von Gaucher, Giroux, Lanceraux, Senator usw.), zweitens Leberinsufficienz durch Toxinwirkung (im Sinne von Buschke usw.) zum Schluß, daß beide Momente für das Zustandekommen des Icterus lueticus praecox eine Rolle spielen.

Herxheimer nimmt zwei Typen von Icterus syphiliticus praecox an, und zwar unterscheidet er die häufigere, gutartige, kurzdauernde Form als Ausdruck eines leichteren, seiner anatomischen Beschaffenheit nach nicht sicher bekannten Prozesses, und zweitens die schwerere Form, als Symptom der Leberatrophie, die letal endet. Die erstere ist — seiner Meinung nach — viel häufiger, ihr Auftreten fällt meist doch nicht regelmäßig mit dem Erscheinen eines Exanthems oder der Rezidive eines solchen zusammen, ihre Ursache scheinen katarrhalische Prozesse im Intestinaltrakt, besonders in den Gallenwegen zu sein; sie steht also — nach dem genannten Autor — dem Icterus catarrhalis sehr nahe. Doch ist diese milde Form des syphilitischen Ikterus und der ihr zugrunde liegende Prozeß von der auf Syphilis beruhenden Leberatrophie streng zu trennen.

Unseres Erachtens scheint Icterus syphiliticus praecox und der gewöhnliche Icterus catarrhalis ohne Vorhandensein der Syphilis anatomisch und klinisch dasselbe zu sein, mit dem einzigen Unterschied der Ätiologie: Syphilis in dem einen Fall, mehr oder minder unbekannte Noxen bei den Fällen des gewöhnlichen, katarrhalischen Ikterus. Wie Neugebauer möchten auch wir glauben, daß dem Icterus katarrhalis und natürlich auch dem Icterus syphiliticus einmal eine Hepatitis parenchymatosa, gleichzeitig aber katarrhalische Zustände im Intestinalapparat und in den Gallenwegen zugrunde liegen. Nimmt man sich die Mühe, in den Fällen von luetischem Frühikterus genau die Anamnese zu erheben, so hört man hier ziemlich häufig bei Beginn der Erkrankung Auftreten intestinaler Erscheinungen: Übelheiten, Erbrechen; der klinische Verlauf des Ikterus bei Lues gleicht ganz dem bei der katarrhalischen Gelbsucht; die antiluetische Behandlung vermag an Dauer und Intensität unserer Erfahrung nach — ganz im Einklang mit Rehder und Beckmann — den Prozeß kaum zu beeinflussen.

Wir möchten aber auch nicht glauben, daß man, wie Herxheimer es tut, den Icterus lueticus simplex und die schwere Form, charakterisiert durch Übergang in Leberatrophie, als prinzipiell getrennte Dinge auf-

[1]) Zit. nach Neumann in Nothnagels: „Spez. Pathol. u. Ther."



fassen soll; sie vielmehr als Intensitätsgrade ein und derselben Erkrankung erklären kann. Sehen wir doch bei dem gewöhnlichen katarrhalischen Ikterus, von Fällen, die sich semiotisch vollkommen gleichen, gelegentlich eine, allerdings verschwindende Minderzahl in akute, gelbe Leberatrophie übergehen. Gerade die Erfahrungen der letzten Jahre, die uns das Bild der subakuten gelben Leberatrophie in größerer Menge vor Augen geführt haben, mit gelegentlichem Ausgang in relative Heilung (z. B. Beobachtung Umbers), befestigen uns in der Auffassung, daß Icterus catarrhalis und das Bild der akuten gelben Leberatrophie — wie es uns vom Sektionstisch bekannt ist — Anfangs- und Endstadium ein und desselben Prozesses darstellen. Wir befinden uns hier ganz in Übereinstimmung mit Rieß, der annimmt, daß von dem leicht rasch vorübergehenden Ikterus zu der bald circumscripten, bald allgemeinen Cirrhose der Leber infolge Lues Übergänge an In- und Extensität vorkommen. Für das Bestehen der Zwischenformen (Übergänge) zwischen Icterus syphiliticus und der Leberatrophie e lue spricht wohl auch der Befund von Buschke, der in einem Falle von Icterus syphiliticus praecox Leucin und Tyrosin nachweisen konnte, also Substanzen, wie wir sie bei autolytischen Prozessen der Leber im Harne finden.

Die Differentialdiagnose zwischen Icterus catarrhalis und dem syphilitischen Frühikterus kann bei Fällen ohne Exanthem noch dadurch eine gewisse Komplikation erleiden, daß vielleicht gelegentlich durch den Ikterus bzw. die Lebererkrankung an sich die Veränderungen im Serum der betreffenden Patienten auftreten können, die eine positive WaR. hervorzurufen imstande sind.

In diesem Sinne würden unsere beiden nachfolgenden Beobachtungen mit aller Vorsicht sprechen. Wir konnten in der letzten Zeit einen Icterus catarrhalis mit positiver WaR. beobachten, ohne daß anamnestisch oder klinisch irgendein Anhaltspunkt für Lues gewonnen werden konnte; die Komplementbindung nach Abklingen des Ikterus ohne jede antiluetische Therapie war negativ. In einem anderen Falle von klinisch sicherem Carcinoma ad papillam Vateri mit Ikterus (kompletter Choledochusverschluß durch die Autopsie verifiziert) ergab sich im Gegensatz zur positiven WaR. klinisch und pathologisch-anatomisch kein Anhaltspunkt für Lues.

Wir möchten also glauben, daß Urobilinurie bei Lues als Ausdruck einer leichten Parenchymschädigung mit Leberinsufficienz aufzufassen ist. Von dieser leichtesten Parenchymschädigung (flüchtige Urobilinurie, länger dauernde Urobilinurie) führen fließende Übergänge zum Bild des Icterus syphiliticus und weiterhin zur schweren, irreparablen Leberschädigung der akuten Leberatrophie.



Im weiteren Verlaufe beschäftigten wir uns auch damit, der Frage nachzugehen, wie sich das Symptom der Urobilinurie nach Salvarsaninjektionen verhält. Zu diesem Zwecke untersuchten wir vor und nach Salvarsaninjektionen den Harn auf Urobilin und fanden besonders oft 7—9 Stunden post injectionem Urobilinurie. Diese zeigt einen ausgesprochen flüchtigen Charakter, war oft schon am anderen Tage nicht mehr nachweisbar, doch fand sich auch gelegentlich länger anhaltende Urobilinurie nach Salvarsan (bei Untersuchungen zu identischen Tageszeiten).

Auf das Vorkommen von Urobilinurie nach Salvarsan wurde mehrfach hingewiesen. So berichten Buschke, Bering, Michelli und Quarelli, Savnik*), Schreiber*), Stühmer, Zimmern u.a. über das Auftreten der Urobilinurie nach Neo- bzw. Silbersalvarsan (Bering). Der schon früher erwähnte Šamberger sah ein gleiches nach Quecksilberapplikation. Kleeberg dagegen fand weder vor noch während der Salvarsanbehandlung Urobilin im Harne von Luetikern.

Unsere Resultate veranschaulicht die nachstehende Tabelle:

Tabelle II.

	Gesamtzahl	Urobilinurie vor Salvars.	Urobilinurie nach Salvars.	Keine Urobilinurie	Anmerkungen
Lues I	26	3	12[1])	14	[1]) Jene Patienten, die vor der Injektion Urobilinurie hatten, wiesen nach der Injektion stark erhöhte Urobilinreaktion auf.
Lues II	50	31	38[1])	12	
Lues III	9	8	8	1[2])	[2]) Patient hatte „Gumma cutaneum frontis".
Lues lat.	12	8	9	3	
Lues heredit.	5	2	4	1[3])	[3]) Patient hatte kein luetisches Symptom, bloß positive WaR.

Ohne weiteres läßt sich aus den vorstehenden Zahlen feststellen. daß im Anschluß an Salvarsanbehandlung (verabfolgt wurde intravenös Neosalvarsan in Dosen von 0,10 bis 0,45) Urobilin im Harn auftreten kann, dort, wo es vorher nicht vorhanden war, evtl., daß Urobilinurie nach Salvarsan im verstärkten Maße in Erscheinung tritt.

Wie ist nun das Auftreten von Urobilinurie nach Salvarsan zu deuten?

Ullmann kommt auf Grund seiner tierexperimentellen Untersuchungen zum Schluß, daß das Salvarsan als solches Leberveränderungen hervorruft; er konstatierte nämlich bei Kaninchen Auftreten von Urobilinurie nach Salvarsan: anatomisch starke Hyperämie der Leber; beim Hund (Rattler) nach 0,16 Altsalvarsan in alkalischer Lösung ausgedehnte Leberschädigung: deutliche Hyperämie, Parenchymzerstörungen, Blutaustritte, vermehrter Fettgehalt der Leber, besonders des zentralen Anteiles der Azini, beginnende rote Thrombenbildung**).

*) Zit. nach A. Schmitt.

**) Herxheimer (l. c.) findet demgegenüber die ausgesprochensten Veränderungen in der Peripherie der Azini.

Auch Hoppe-Seyler denkt an eine mögliche Arsenschädigung der Leber: „Salvarsan wird in der Leber gespeichert, der autolytische Prozeß und fermentative Zerfall des Lebergewebes kann durch Arsen in bestimmter Konzentration begünstigt, in anderer gehemmt werden. Es wäre nun denkbar, daß zur Zeit des Auftretens des Ikterus der Arsengehalt in der Leber gerade eine solche Konzentration erhält, die die Fermentation begünstigt. Ferner können irgendwelche Noxen, wie eitrige Entzündungen der Tonsillen, im Nierenbecken, an den Adnexen des Uterus das Zustandekommen einer evtl. Salvarsanschädigung im eben angeführten Sinne begünstigen."

In welcher Weise — freilich — das Salvarsan in dem einzelnen Falle gerade beim Zustandekommen der akuten Leberatrophie wirksam ist, ist schwer zu sagen. Ehrlich spricht von einer dem Salvarsan nahestehenden Substanz, die sehr leicht zum Ikterus führt und deshalb „Ikterogen" genannt wird. Sie macht, wie Goldmann hervorhebt, Nekrosen in der Leber. Auch Michaelis glaubt, daß Salvarsan eine schädigende Wirkung entfaltet, und zwar durch Bildung giftiger, hepatotroper Oxydationsprodukte.

Aladow hat an Hunden nachgewiesen, daß unter Einwirkung des Salvarsans Katarrhe des Magens und Gallensystems entstehen.

Seinen Befunden messen Rehder und Beckmann für das Zustandekommen der Leberschädigung bei Luesfällen, die mit Salvarsan behandelt werden, eine gewisse Bedeutung bei; im übrigen meinen sie, daß weder das Salvarsan noch die Lues allein für das gehäufte Auftreten von Ikterus bei der Salvarsantherapie bei Luetikern verantwortlich gemacht werden können; vielmehr einmal das Stadium der Lues von großer Bedeutung sei, insofern als ja fast ausschließlich im Sekundärstadium Ikterus nach Salvarsan auftritt, während bei den Metaluetikern dieses Vorkommnis wesentlich seltener zu konstatieren ist. Sie fassen den Zusammenhang so auf, daß in der — durch Spirochätentoxine infolge Spirochätenzerfall bei Salvarsantherapie — geschädigten Leber Ikterus evtl. akute gelbe Leberatrophie auftritt.

Zimmern hält das Salvarsan für einen wesentlichen Faktor beim Zustandekommen des Ikterus, wenn auch zuzugeben ist, daß in der Leber durch die Lues eine gewisse Disposition geschaffen wurde. Für die noch kompliziertere Frage des Zusammenhanges zwischen Spätikterus und Salvarsantherapie nimmt der Genannte an, daß eine gewisse Überempfindlichkeit der — durch Salvarsan geschädigten — Leber lange Zeit hindurch besteht, bis eine zufällige andere Noxe Ikterus auslöst.

Arthur Schmitt glaubte dem Salvarsan eine gewisse Rolle für das Zustandekommen des Ikterus zuweisen zu können, allerdings bei vorhandenen, disponierenden Momenten. Er weist insbesondere auch auf die leichten Leberschädigungen hin, als deren Ausdruck die Urobilinurie aufzufassen ist.

Fischer wieder hält demgegenüber an der Auffassung fest, daß für das Zustandekommen der Leberschädigung einzig die Lues zu verantworten sei, denkt freilich auch an die Möglichkeit, daß es sich im Anschluß an die Salvarsaninjektionen um Vorgänge in der Leber handeln könnte, die in Analogie mit Neurorezidiven zu setzen sind.

Severin und Heinrichsdorf treten für die ätiologische Bedeutung der Lues beim Zustandekommen der akuten gelben Leberatrophie ein, geben jedoch zu, daß dort, wo im unmittelbaren Anschluß an Salvarsan Leberveränderungen auftreten, die Bedeutung des Salvarsans hierfür nicht geleugnet werden könne.

Auch Pinkus meint, daß für Fälle von Ikterus, die unmittelbar nach der ersten Salvarsandosis auftreten, eine Herxheimer-Reaktion der Leber in Betracht zu ziehen ist; im übrigen hält er eine einheitliche Erklärung des Zustandekommens des Ikterus für schwer durchführbar und glaubt für die Fälle von akuter gelber





Leberatrophie, besonders wenn sie gehäuft auftreten, an irgendwelche technische Fehler bei der Salvarsanapplikation.

In diesem Widerstreit differenter Auffassungen ist es nicht leicht, zu bindenden Schlüssen über die Ursache der Leberschädigung bei Salvarsan zu kommen. Sicher scheint das eine zu sein, daß im Anschluß an Salvarsan Leberveränderungen auftreten, die sich einmal nur durch funktionelle Störungen: Urobilinurie manifestieren, aber auch als Icterus catarrhalis und akute gelbe Leberatrophie in Erscheinung treten können. Auch hier wird man vielleicht zu einer gewissen richtigen Einschätzung der beiden Hauptfaktoren: Lues und Salvarsan gelangen, wenn man sich das klinische Bild der Lues in den einzelnen Fällen vor Augen hält. Im sekundären Stadium ist wohl folgende Auffassung über das Zustandekommen der Leberschädigungen nach Salvarsan die naheliegendste. Die Leber ist an sich durch die Spirochätenaussaat irgendwie in Mitleidenschaft gezogen, was ja unter anderem der Nachweis von Urobilinurie gerade bei Exanthem beweist. Kommt es nun durch das Salvarsan zu einer ausgedehnten Spirochätozidie, so treten neue Schädigungen für die Leber ein. Mitunter ist wohl besonders im sekundären Stadium an eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion in der Leber zu denken. An dieser Stelle möchten wir noch hervorheben, daß wir gerade bei Patienten mit sekundären Erscheinungen, die nie früher eine antiluetische Behandlung durchgemacht hatten, nach Salvarsaninjektionen auffallend starke intensive Urobilinurie auftreten sahen. Diese Beobachtung scheint uns dafür zu sprechen, daß hier gerade das reichliche Zugrundegehen von syphilitischem Virus für das Auftreten der Urobilinurie bzw. der supponierten Leberschädigung verantwortlich zu machen ist.

Die weitere Möglichkeit, daß es sich um Leberinsufficienz gegenüber dem gesteigerten Erythrocytenzerfall nach Salvarsan handeln könnte, wird von den Autoren verschieden beantwortet.

Klausner und Michelli und Quarelli bejahen diese Auffassung, allerdings arbeiten sie mit Altsalvarsan, dagegen verneinen diese Klein und Kirch.

Etwas anders gestaltet sich die Sache für Lues I, besonders seronegative Fälle, Lues III und die sog. Metalues. In bezug auf Lues III gehen wir wohl nicht fehl, bei Kranken dieses Stadiums öfters eine durch verschiedene Noxen geschädigte Leber anzunehmen; da kann nun relativ leicht die organotrope Wirkung (Klausner) des Salvarsans zur Geltung kommen. Ganz ähnliche Überlegungen gelten für die Metalues (Kirch).

Was nun die Fälle des ersten Stadiums, und zwar gerade die seronegativen anlangt, so müssen wir hier, wenn Leberschädigungen auch bei solchen nach Salvarsan auftreten, die Schuld wohl einzig und allein dem Salvarsan zuschieben. Hierher zu rechnen ist die Beobachtung von Stümpke und Brückmann, die bei einem Fall von Lues I und negativer WaR. im Anschluß an die erste Salvarsandosis einen Ikterus auftreten sahen. Auch das mancherorts gehäuft auftretende Vorkommen von akuter Leberatrophie nach Salvarsan spricht wohl für die dominierende Bedeutung des Salvarsans als ätiologischen Faktor hierbei. Wenigstens glauben wir bei den 13 Beobachtungen von akuter gelber Leberatrophie und den



8 Fällen von Spätikterus, die Silbergleit und Föckler innerhalb kurzer Zeit in dem gleichen Spital in Ingolstadt sahen, ohne Annahme einer Salvarsanschädigung, die ihrerseits ja wieder verschiedene Deutungen zuläßt, nicht auskommen zu können. Erwähnenswert sind ferner die Beobachtungen von Bering, der das Auftreten von Gallenfarbstoff in manchen Fällen als Wirkung des Silbersalvarsans eintreten sah, nach Aussetzen der Behandlung promptes Verschwinden und ebenso sicheres Neuauftreten bei Fortführen der Injektionstherapie beobachtete.

Wenn wirklich das Salvarsan als solches hepatotrop wirkt im Sinne einer Leberschädigung — von den tierexperimentellen Untersuchungen Ullmanns, war schon früher die Rede —, da müssen sich auch Beispiele dafür finden, daß auch beim Fehlen von Lues Leberschädigung nach Salvarsan in Erscheinung tritt; und tatsächlich beschreibt Zimmern 5 Fälle von Ikterus nach Salvarsan bei Nichtluetikern (2 Patienten mit Malaria, 2 mit Ulcus molle, 1 mit Herpes zoster gangraenos).

Kurz zusammengefaßt: nach unserer Auffassung ist an dem Vorkommen von Leberveränderungen verschiedenster Intensität nach Salvarsan nicht zu zweifeln. Während jedoch besonders bei Generalisierung des syphilitischen Virus die Wirkung des Salvarsans mehr eine sekundäre Rolle spielt — indes gerade in diesem Stadium oft sehr schwere Veränderungen nach sich ziehen kann — gibt es anderseits wohl Fälle von Leberschädigungen, die der Hauptsache nach als reine Salvarsanwirkung aufzufassen sind. Immer werden natürlich gewisse individuelle, in ihrer Bedeutung kaum oder gar nicht abzuschätzende Momente in Betracht gezogen werden müssen. Die Rolle der Ernährung der Kriegs- und Nachkriegszeit für das Zustandekommen der Leberschädigungen von verschiedener Intensität steht wohl außer Zweifel.

Sehr schwer zu beantworten erscheint uns die Frage, wie sich nun unser therapeutisches Handeln im Falle einer solchen bald schweren, bald leichten Leberschädigung gestalten soll, zumal ja die Wirkung der antiluetischen Therapie auf diese Leberveränderungen im konkreten Falle a priori nicht mit irgendwelcher, ausreichenden Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden kann. So hat Umber zwei Patienten mit akuter gelber Leberatrophie infolge Lues mit (durch oder trotz?) Salvarsanbehandlung zur Heilung gebracht.

Jedenfalls möchten wir glauben, dort, wo es sich um eine ausgesprochene Leberveränderung handelt, mit der Dosierung insbesondere von Salvarsan vorsichtig zu sein, da wir ja durch vielfältige Erfahrung wissen, daß üble Ausgänge bei Salvarsanapplikation gerade durch Überdosierung hervorgerufen werden und bei geschädigter Leber das angewendete Salvarsan auch bei — absolut genommen — geringer Menge eine Überdosierung bedeuten kann.

Anmerkung bei der Korrektur: Auch die Umfrage (Med. Klin. 1921. Nr. 19 ff.) über die Zunahme der Erkrankungen an katarrhalischem Ikterus usw. und ihre Ursachen zeigt, wie verschieden die einzelnen Autoren über den Zusammenhang dieser Erkrankungen mit Lues und Salvarsan denken.



Literatur.

Aladow, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911; zit. nach Herxheimer. — Bering, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 20. — Buschke, Berl. klin. Wochenschrift 1910, Nr. 6. — Citron, Med. Klinik 1919, Nr. 45. — Ehrlich, Deutsche chem. Ges. 1909, Bd. **92**; zit. nach Hoppe-Seyler a. a. O. — Fischer, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 32. — Goldmann, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 1912, Nr. 78. — Herxheimer, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 16. — Hildebrandt, Zentralbl f. inn. Med. 1916, Nr. 42. — Hoppe-Seyler, Med. Klinik 1919, Nr. 45. — Kirch, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 39. — Klausner, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 48; 1911, Nr. 11. — Kleeberg, Med. Klinik 1920, Nr. 45. — Michaelis, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 2280. — Michelli und Quarelli, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **108**, S. 353. — Neugebauer, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 14. — Pinkus, Med. Klinik 1910, S. 1452. — Rehder und Beckmann, Zeitschr. f. klin. Med. **84**, 3. und 4. Heft. 1917. — Riess, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 23. — Samberger, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**. 1903. — Severin und Heinrichsdorf, Zeitschr. f. klin. Med. **76**. 1912. — Schmitt, Wirkliche und angebliche Schäden nach Salvarsan. Würzburg 1913. — Silbergleit und Föckler, Zeitschr. f. klin. Med. **88**. 1919. — Stühmer, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 21. — Stümpke und Brückmann, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 7. — Ullmann, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 23. — Umber, Ver. f. inn. Med. u. Kinderkrankh. z. Berlin, 24. III. 1919. — Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 6. — Zimmern, Dermatol. Zeitschr. **27**.

Über Lichen obtusus.

Von

F. A. Büeler.

(Aus der dermatologischen Universitätsklinik in Kiel. Direktor: Prof. Dr. V. Klingmüller.)

(Eingegangen am 21. Mai 1921).

Frieda W. Arbeiterkind von 11 Jahren.

Anamnese: Keine hereditäre Belastung; drei gesunde Geschwister. Bisher nie ernsthaft krank gewesen, seit einem halben Jahre skrofulöse Halsdrüsen. Das Hautleiden, bestehend in drei noch näher zu beschreibenden Knötchen in der Regio axillaris, ist seit dem zweiten Lebensjahre vorhanden. Die Efflorescenzen, mit dem übrigen Körper in gleichem Verhältnis wachsend, boten stets dasselbe klinische Bild. Sie verursachten einen äußerst starken Juckreiz, besonders nachts, der schubweise sich dermaßen verstärkte, daß durch das Kratzen die ganze umgebende Haut entzündlich gereizt war. Nie traten an anderer Stelle neue Knötchen auf. Da bisherige jahrelange Behandlungen (auch von Spezialärzten) mit Puder, Salben und Pflastern zu keinem befriedigenden Resultat führten, wird unsere Poliklinik aufgesucht, wo ich am 1. Juni 1920 folgenden

Status vorfinde: In der Sagittallinie, gezogen von der linken vorderen Achselfalte nach der Clavicula, stehen drei halbkugelige, erbsengroße Knötchen. Das oberste fingerbreit unter der Clavicula, die beiden unteren näher zusammen, ohne sich zu berühren, 2 cm über der Achselfalte. Ihre Konsistenz ist derb, die Oberfläche glatt und wachsartig glänzend bis auf den leicht abgeflachten Gipfel, der eine stecknadelgroße, rotbraune Borke trägt. Die Farbe der Papeln im übrigen ist milchkaffeebraun. Die umgebende Haut, aus der sich die Efflorescenzen scharf abheben, ist durch heftiges Kratzen, als Folge einer gegenwärtigen starken Exacerbation des Pruritus, entzündlich gereizt und weist einige strichförmige Excoriationen auf.

Mehr aus persönlichem Interesse als aus therapeutischen Gründen wurden die Knötchen excidiert und ergaben folgendes

histopathologische Bild: Die stumpfe Papel nimmt eine Breite von 7—9 Epithelleisten ein, die gegen das Zentrum hin sich verlängern und kugelschalenartig gekrümmt um den mittelsten, kolbig aufgetriebenen Epithelzapfen verlaufen. Schmale Papillen greifen langfingerig dazwischen, um stellenweise nur durch 2—3 kernhaltige Schichten vom Stratum corneum getrennt zu bleiben. Die Hornschicht, an der Peripherie der Papel kompakt und kernlos jeden Follikel und jede Einsenkung klobig ausfüllend, fasert sich gegen den Gipfel hin auf und wird über dem dicken zentralen Epithelzapfen parakeratotisch. Die Lücken zwischen seinen auseinandergerissenen Schichten erweitern sich bläschenförmig und sind angefüllt mit kleinzelligen Infiltrationen und geronnenem Serum. (Schuppenborke.) Die Keratohyalinschicht ist, bis auf die eben beschriebene



zentrale Stelle, stark ausgebildet, zuweilen bis zu 5 Zellreihen verbreitert. Das Stratum spinosum verbreitert sich gegen die Mitte hin immer mehr. Hand in Hand damit findet sich eine vermehrte Mitosenbildung der Zellkerne. Die Stachelzellen der obersten Schichten sind in der zentralen Partie zum größten Teil kugelig aufgetrieben mit peripher verdrängtem Kerne. Leukocyten durchwandern hier in großer Zahl die Epidermis und sammeln sich unter der Hornschicht an. So kommt es auf dem Gipfel der Wölbung zur Spongiosenbildung. Die kleinen Bläschen sind angefüllt mit gequollenen Riffzellen und mit ein- und polymorphkernigen Leukocyten. Im Corium findet sich in den Randpartien eine perivasculäre Infiltration. Im Bereiche der Papel macht sie einem gleichmäßig dichten Infiltrate Platz, das im Stratum papillare und in den obersten Schichten des Stratum reticulare liegt. Es weist eine scharfe untere Begrenzung auf, aus der einzig ärmelförmig gegen die Subcutis ziehende, perivasculäre Ausläufer hervorragen. Das Infiltrat selbst besteht aus kleinen runden Zellen mit wenig Protoplasma und großem runden Kern, und vereinzelten polynucleären Leukocyten, die mit Vorliebe an der Epidermiscutisgrenze sich aufhalten. Plasmazellen fehlen vollkommen. Das Papillargewebe ist unter den Epidermisbläschen ödematös durchtränkt; sonst normal. Seine Blut- und Lymphgefäße sind stark erweitert. Die elastischen Fasern sind im Bereiche der Infiltration stark aufgefasert. Die Knäuldrüsen weisen weder im Ausführungsgange noch im Drüsenkörper Veränderungen auf. Haarbälge und Talgdrüsen: o. B.

Demnach spricht auch das histologische Bild, mit seiner ausgesprochenen Hyperkeratose und Granulose, mit seiner typischen gleichmäßig dichten Infiltration in der Papillar- und obersten Subpapillarschicht und der scharfen unteren Grenzlinie, für stumpfen Lichen. Eine Eigentümlichkeit bedeuten die akuten epidermoidalen Veränderungen auf der Höhe des Knötchens, die einzig durch eine größere Intensität der Entzündungserscheinungen zu erklären sind. Damit stimmt die zur Zeit der Exzision vorhandene, schubweise Verstärkung des Juckreizes, die schon 14 Tage andauerte, überein. Im übrigen stehe ich mit meinem eigenartigen Befunde nicht allein da; von Jadassohn ist ein analoger akuter Prozeß, der zur Bildung von Schuppenborken führte, für den gewöhnlichen Lichen planus beschrieben worden. Die Hornkugelbildung im Ausführungsgange der Schweißdrüse mit sekundärer Veränderung ihres sezernierenden Anteils, auf die Unna so großes Gewicht legte, konnte ich, im Einklange mit der Großzahl der Autoren, nicht finden.

Nach der eingehenden Durchmusterung der Geschichte, die am deutlichsten zeigt, wie äußerst selten die echten Fälle dieses Hautleidens sind, möchte ich dessen Begriffsbestimmung in kurze Worte zusammenfassen:

Der Lichen obtusus ist ein Abart des gewöhnlichen Lichen planus, die sich einzig unterscheidet durch die halbkugelige Morphologie ihrer Einzelefflorescenzen, die meistens spärlich auftreten, niemals konfluieren und keine Umwandlung zu anderen Efflorescenzmorphen erfahren.

In der anschließenden Symptomatologie und pathologischen Anatomie werde ich mich — um ewigen Wiederholungen zu entgehen — möglichst kurz fassen.

Symptomatologie. Dem Auftreten des Exanthems geht in den meisten Fällen ein Pruritus voraus. Die Papeln entsprechen den Angaben von Unna; nur mit der zentralen Delle und der kleinen Hornperle kann ich mich nicht einverstanden erklären, sie fehlen meistens. Die Knötchen haben keine eigentliche Prädilektionsstelle, sie können überall auf der Körperoberfläche auftreten. Auf den Schleimhäuten sind sie bis jetzt niemals beobachtet worden. Sie sind stets, auch wenn sie sich mit anderen Lichenarten kombinieren, in spärlicher Anzahl vorhanden. Der Juckreiz, der meistens ständig vorhanden ist, zeigt einen regellosen Wechsel von Exacerbationen mit Remissionen.

Der Verlauf ist torpid und langwierig. Das Exanthem entwickelt sich schleichend, schreitet während mehrerer Monate fort, indem die isoliert stehenden Efflorescenzen sich vermehren. Sie persistieren dann sehr verschieden lange, manchmal Monate, manchmal Jahre hindurch ohne irgendeine Veränderung. Die Rückbildung ist langsam, fast unmerklich. Die Papeln hinterlassen gewöhnlich pigmentierte Flecken oder auch Depigmentationen (Danlos et Gastou).

Die Prognose ist quoad sanationem immer mit Reserve zu stellen, quoad vitam natürlich gut.

Die pathologische Anatomie des Lichen obtusus trägt, mit Ausnahme der Morphologie, die charakteristischen Züge des gewöhnlichen Lichen planus: Keratose, Granulose, Akanthose in der Epidermis. In der Cutis die dichte Zellanhäufung von dem subpapillaren Gefäßnetz aufwärts bis an die Epithelgrenze, die für den Lichen so äußerst bezeichnend ist, einmal durch die scharfe untere Grenze gegen die gesunde Cutis, sodann durch die Kleinheit und gleichmäßig dichte Lage der Zellen. Plasmazellen finden sich nicht darin. Noch einmal möchte ich betonen, daß ich die Schweißdrüsenveränderungen Unnas nicht unbedingt notwendig halte zur Charakterisierung der obtusen Papel.

Differentialdiagnose: Hier können Fälle von isoliert stehenden, erbsengroßen Herden von Lichen verrucosus Schwierigkeiten bereiten, wie beispielsweise einer von Broers in der Unna-Festschrift 1910 beschrieben ist. Klinisch unterscheidet sich diese Papel einzig durch die rauhere Oberfläche vom Lichen obtusus. Sieht man jedoch das histologische Bild, so werden die Zweifel durch die starke Hyperkeratose und durch den verrukösen Aufbau schnell behoben.

Der Lichen obtusus corné der französischen Schule, der von Brocq und Pautrier auf dem Budapester Kongreß 1909 als anormale Form der Lichenifikation dargestellt wurde, findet in der



deutschen Literatur seine Beschreibung unter dem Namen Urticaria perstans papulosa.

An Hand eines typischen Falles aus der Kieler Klinik möchte ich — um so mehr als nur wenig Fälle darüber veröffentlicht sind (F. I. Pick, Fabry, Kreibich, Kaposi, Pospelow, W. Pick, Johnston, Tielemann, Baum) — dieses Krankheitsbild näher beleuchten:

M. G. 46jährige Arbeitersfrau aus Lütjenburg.

Anamnese: Die Eltern der Pat. starben beide hochbetagt, der Vater an Asthma bronchiale. Pat. ist ebenfalls von frühester Kindheit an diesem Leiden unterworfen. Ein Jahr vor Spitaleintritt begann das Hautleiden mit Jucken im Gesicht. Bald danach traten Knötchen auf, die nach Angabe der Pat. seither unverändert bestehen blieben. Binnen kurzem griff das Leiden auch auf Arme und Beine über. In der Kälte ist der Juckreiz nicht ausgesprochen, in der Wärme wird er quälend, ganz besonders stark ist er nachts; der Schlaf ist trotzdem befriedigend. Bisherige Behandlung mit Salben und Arsentropfen führte zu keinem Resultat.

Status: Pat. ist eine kleine, gutgenährte Frau mit reichlicher Adipositas. Die Haut des Gesichts (Stirn, Nase, Augenlider, Wangen, Ohrmuscheln, Ober- und Unterlippen samt Lippenrot, Kinn) ist mit stecknadelkopf- bis kleinerbsengroßen Papeln regellos übersät. Der behaarte Kopf ist bis auf vereinzelte Efflorescenzen in der Haarnackengrenze frei davon. Alle Knötchen sind halbkugelförmig, die kleinsten, stecknadelkopfgroßen sind glatt, von blauweißlicher Farbe und von weicher Konsistenz. Je größer sie werden, um so härter wird die Konsistenz, um so schmutzig-graubrauner die Farbe. Auch bedecken sie sich zum Teil, zuerst nur im Zentrum, später bis zur Peripherie reichend, mit dünnen, gelblichen, nur leicht haftenden Schüppchen. Wenn man diese abkratzt, so tritt die stark glänzende, livide-rote Papel zutage. Der Gipfel einiger Knötchen ist zerkratzt und trägt einen Blutschorf. Der Stamm ist bis auf zwei mittelgroße Papeln im Angulus sterni frei. Die oberen Extremitäten sind mit Ausnahme der Beugeseiten der Oberarme und der Palmae manus stark befallen. Die Knötchen sind hier im allgemeinen größer — meist linsen- bis fingernagelgroß —, derber und zerkratzter. Die Oberschenkel weisen nur vereinzelte Efflorescenzen auf, dafür sind die Unterschenkel auf der Vorder- wie auf der Hinterseite stärker ergriffen. Die Efflorescenzen wachsen hier zu nummulären Plaques aus, die ganz an Lichen ruber verrucosus erinnern. Die Dauer der einzelnen Knötchen ist verschieden. Einige existieren nach Angabe der Pat. von Anfang an, andere sind nach ein- bis mehrmonatlichem Bestehen unter Zurücklassung braunroter Stellen verschwunden. Kratzeffekte finden sich nur auf den Knötchen. Die Haut zeigt mit Ausnahme einer verstärkten Hautfelderung um die Herde auf den Händen und den Vorderarmen keinerlei Reizphänomene. Die Lymphdrüsen sind normal bis auf eine derbe, haselnußgroße in der rechten Achselhöhle. Urin ist frei von Eiweiß und Zucker.

Die mikroskopische Untersuchung einer frischen Papel vom Oberarme ergab einen Befund, der sowohl denen von Kreibich und Baum entspricht als auch denjenigen, die von der französischen Schule unter anderem Namen beschrieben wurden: Die gleichmäßige Erhebung, die 4 Epithelleisten umfaßt, weist in der Hornschicht scharf geschnittene Einsenkungen auf (Lichenifikation), die der ganzen Papel ein rosettenartiges Aussehen verleihen. Das Stratum corneum ist über dem Buckel leicht verbreitert und stellenweise parakeratotisch verändert. Die Keratohyalinschicht ist durchweg gleichmäßig 1—2schichtig. Das Stratum spinosum zeigt eine geringe Akanthose, die sich hauptsächlich in einer Verbreiterung



der Papillen geltend macht und leichter Vermehrung der Kernteilungsfiguren. Die auffälligsten Veränderungen im mikroskopischen Bilde finden sich in der Cutis und ganz besonders in der Subcutis in Form von ungleichmäßigen Infiltrationsherden. In der Papillarschicht sind die Capillarschlingen erweitert und von einer geringgradigen, kleinzelligen Exsudation umgeben. Das Bindegewebe weist eine Vermehrung der fixen Gewebszellen auf; von ödematöser Durchtränkung ist keine Spur vorhanden. Bedeutend stärker ist die Zellanhäufung um das stark erweiterte subpapilläre Gefäßnetz, um die senkrecht daraus in die Subcutis herabsteigenden Äste, um die Haarbälge und um die Knäuldrüsen. Morphologisch besteht die zellige Infiltration aus Lymphocyten und Plasmazellen und einigen wenigen Mastzellen, die unmittelbar um die Gefäße sitzen. Die elastischen Fasern sind auseinandergedrängt, an den infiltrationsfreien Stellen ist das Bindegewebe sehr dicht.

Bei einer weiteren Untersuchung einer älteren, verrukösen Efflorescenz vom Handrücken ergab sich in der Cutis genau derselbe Befund. In der Epidermis war die Parakeratose und Akanthose bedeutend stärker ausgeprägt.

Gegenüber jeglicher Therapie war das Leiden außerordentlich widerspenstig. Schließlich gelang es durch intravenöse Arsenkur, kombiniert mit Röntgenbestrahlungen, einen hübschen Erfolg zu erzielen.

Seinen Namen — der dem mikroskopischen Bilde ganz und gar nicht entspricht — hat diese Hautkrankheit aus pathogenetischen Gründen erhalten, weil bei den ersten Veröffentlichungen von F. I. Pick und von Kreibich mit Nachdruck darauf hingewiesen wurde, daß die persistierenden Papeln aus typischen Quaddeln hervorgegangen seien. Es ist dies gewissermaßen eine Analogie zu der Urticaria pigmentosa, wo ebenfalls aus einer urticariellen Vorstufe die bleibende Hautveränderung sich entwickelt. In unserem Falle ergab eine auf diesen Punkt besonders achtende Anamnese keine Anhaltspunkte für diese flüchtigen primären Erscheinungen. Ich halte es demnach für berechtigter, diese Affektion nicht als Urticaria zu bezeichnen, sondern sie — wenn sie absolut klassifiziert sein muß — unter die Prurigines einzuordnen. Diese Anschauung deckt sich im großen und ganzen mit der von Brocq und Pautrier, denn Lichenifikation oder Lichenisation (wie Besnier sich ausdrückt) heißt nichts anderes als Pruritus und unspezifische Hautreaktion.

Die Prurigo Hebrae mit ihrem äußerst charakteristischen klinischen Bilde, hervorgerufen durch das unaufhörliche Kratzen, mit ihren Bubonen, mit ihrer Bevorzugung für die ärmeren Bevölkerungsschichten kann kaum zu Verwechslungen führen mit dem Lichen obtusus. Wohl aber ihre seltenere Abart: Die Prurigo ferox (Lichen polymorphe ferox de Vidal), die sich auszeichnet durch Papeln, die disseminiert über Extremitäten, Rumpf und Gesicht verstreut sind, und durch geringfügige sekundäre Hautveränderungen. Die Einzelefflorescenz ist allerdings gewöhnlich mächtiger, indem ihre Größe schwankt zwischen der eines Kirschkernes und einer halben Haselnuß. Auch ist ihre Wölbung gewöhnlich zerkratzt. Im Zweifelsfalle entscheidet rasch die Probe-



exzision: bei der Prurigopapel ist die cutane Infiltration nur perivasculär angeordnet.

Auch die Dermatitis lichenoides pruriens, Neissers (Neurodermitis chronica circumscripta Brocq. Lichen simplex chronicus Vidal.) kann halbkugelige Papeln bilden. Diese stehen jedoch stets mitten in den für diese Krankheit typischen handtellergroßen, infiltrierten, ovalen Herden drin, so daß klinisch kaum Zweifel auftauchen können. Ihr mikroskopisches Bild entspricht dem der Prurigopapel.

Der Lichen ruber moniliformis zeigt ebenfalls Einzelefflorescenzen, die vollkommen den typischen stumpfen Papeln entsprechen. Das klinische Bild des korallenschnurartigen Lichen ist jedoch von so spezifischer Nafur, daß ich diese Hauterkrankung — um meine Arbeit nicht noch mehr zu komplizieren — nicht darin aufgenommen habe. Wer sich dafür interessiert, findet im Anhang ein ausführliches Literaturverzeichnis der bis heute veröffentlichten Fälle.

Ätiologie und Natur: Der Lichen obtusus ist eine Erkrankung der Kinder wie der Erwachsenen. Er bevorzugt etwas mehr das weibliche Geschlecht. Die Entstehung, die nach Unnas Ansicht sehr wahrscheinlich auf dem besonderen Modus der Invasion des spezifischen Giftes durch die Schweißdrüse beruht, kann nach obigen Befunden nicht unterstützt werden. Ebenso erfolglos blieben die fleißigen bakteriologischen Untersuchungen von Define. Wir wissen über die Genese des Lichen obtusus ebensowenig wie über die des Lichen planus.

Der Therapie setzt das Leiden starken Widerstand entgegen. Arsen hat gar keinen Erfolg. Am besten unternimmt man, bei der geringen Anzahl der Efflorescenzen, von vornherein eine energische Lokalbehandlung: Chrysarobinpflaster. Verätzung. Kauterisation. Elektrolyse. Exzision. Stark gefilterte Röntgenstrahlen.

Literatur.

Orig. = Originalarbeit. Ref. = Referat. Dem. = Demonstration.

I. Über Lichen obtusus.

[1]) Boeck, Cäsar, Einige Betrachtungen über Lichen ruber in Norwegen. Orig. Monatshft. f. p. D. 5, 435. 1886. — [2]) Brocq, L., Sur le lichen ruber. Orig. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 2e série Nr. 7, S. 389. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 18, S. 876. 1886. — [3]) Brocq et Pautrier, Lichen obtusus corné (Urticaria perstans) forme anormale de lichénification circonscrite en nodules. Dem. Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 19, 342. 1908. — [4]) Brocq et Pautrier, Studien über einige anormale Formen von Lichenifikation. 16. internat. mediz. Kongr. Budapest, Aug. bis Sept. 1909. Sektion XIII: Dermatologie und venerische Krankheiten. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 99, 421.



1910. — [5]) De Buy Wenniger, L. M., Lichen obtusus. Orig. Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. **1**, 513. 1907. — [6]) Danlos et Gastou, Lichen obtusus et vitiligo. Examen histologique. Dem. Bull. de la soc. franç. de dermatol. **17**, 13. 1906. — [7]) Define, G., Lichen planus obtusus Unna. Klinischer, histologischer und bakterioskopischer Beitrag mit experimentellen Untersuchungen. Orig. Giorn. internaz. d. scienze med. H. 12. 1910. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **56**, 409. Ref. Monatshft. **52**, 381. 1911. — [8]) Frédéric, J., Lichen ruber obtusus. Dem. Straßburger derm. Gesellsch. 29. VI. 1913. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **117**, 890. 1914. — [9]) Hallopeau et Dainville, Sur une forme anormale de Lichen obtusus, consécutive à une compression prolongée par un pansement chirurgical. Dem. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1910, S. 92. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **54**, 108. — [10]) Heller, J., Lichen ruber hypertrophicus (non hyperkeratosus). Orig. Dermatol. Studien **21**. Festschrift Unna 1910, S. 512. — [11]) Hügel, G., Ein Fall von Lichen obtusus. Orig. Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 50, S. 1737. — [12]) Lutz, A., Ein Fall von Lichen obtusus et planus. Orig. Monatshft. f. p. D. **6**, 592. 1887. — [13]) Schafir, Lichen obtusus Unna. Dem. Syphilid. Gesellsch. zu St. Petersburg. Ref. Monatshft. **22**, 523. — [14]) Tenneson, Lichen obtusus. Dem. Ann. de dermatol. et de syphiligr. III[e] Ser. 10, p. 441. 1881. Ref. Monatshft. f. p. D. **9**, 572. 1889. — [15]) Umbert, Ein Fall von Lichen obtusus. Orig. Annales de medicina. Nr. 6. 1909. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 8, 437. 1910. — [16]) Unna, P. G., Zur Klinik und Therapie des Lichen ruber. Orig. St. Petersburger med. Wochenschr. 1884, Nr. 45—50. Ref. Medical Bulletin Philadelphia. Ref. Monatshft. f. p. D. **4**, 131. 1885. — [17]) Unna, P. G., Sur la question du lichen. Orig. Ann. de dermatol. et de syphiligr. **2**, 585. 1886. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **19**, 583. 1887. Ref. Monatshft. f. p. D. **6**, 88. 1887. — [18]) Unna, P. G., Die Histopathologie der Hautkrankheiten. 1894, S. 313. — [19]) White, C. J., Lichen obtusus corneus an unusual type of lichenification. Orig. Journ. of cut. dis. inc. syph. Sept. 1907 **25**, 385. Ref. Monatshft. f. p. D. **45**, 465. 1907.

II. Über Lichen moniliformis.

[1]) Bukovsky, J., Lichen ruber moniliformis. Taf. 472 im stereosk. med. Atlas, herausg. v. A. Neisser. Leipzig 1901. — [2]) Bukovsky, J., Über Lichen ruber moniliformis Kaposi. Orig. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **57**, 143. 1901. — [3]) Dubreuilh, Lichen plan en bandelettes anastamosées. Orig. Ann. de la Policlinique de Bordeaux 1889, Nr. 1. — [4]) v. Düring, Lichen, Lichen neuroticus und Pityriasis rubra pilaris. (Enthält Krankengeschichte von Lichen moniliformis.) Orig. Monatshft. f. p. D. **16**, 458. 1893. — [5]) Fox, Tilbury, Lichen ruber with monileform lesions. Orig. Soc. transact. Journ. of cutan **6**, 312. 1888. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **22**, 251. 1890. — [6]) Gebert, Lichen moniliformis. Dem. in Berl. derm. Gesellsch. 4. VII. 1893. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **26**, 281. 1894. — [7]) Gunsett, A., Ein Fall von Lichen ruber moniliformis den subcutanen Venen folgend. Orig. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **60**, 179. 1902. — [8]) Havas, Über Lichen ruber planus moniliformis. Dem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **51**, 438. 1900. — [9]) Herxheimer, Lichen ruber moniliformis. Dem. Verhandl. d. d. d. Gesellsch. 10. Kongr. Frankfurt a. M. 8.—10. VI. 1908. — [10]) Hoffmann, Lichen obtusus moniliformis-Xanthome. Dem. an der auß. Kriegstg. der rheinisch-westfälischen und südwestdeutschen Derm. Ver. Bonn 22.—23. IX. 1917. Ref. Monatshft. f. p. D. **65**, 1070. 1917. — [11]) Kaposi, Lichen ruber moniliformis — Korallenschnurartiger Lichen ruber. Orig. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **18**, 571. 1886. — [12]) Ledermann, Lichen ruber moniliformis. Dem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **64**, 414.



1903. Ref. Monatshft. f. p. D. **34**, 29. 1903/I. — [13]) Neuberger, Beitrag zur Kasuistik des Lichen ruber (moniliformis). Verh. der d. d. G. IV. Kongr. Breslau 1894, S. 506. — [14]) Neuberger, Lichen ruber moniliformis. Ikonograph. derm. H. 2, Ta. 16. — [15]) Wolff, A., Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. (2 Fälle von Lichen moniliformis erwähnt.) Ferdinand Enke 1893.

III. Über Urticaria perstans.

Die Literatur findet sich in den Arbeiten von K. Hartmann (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **64**) uud von Baum (Ikonographia, Fasc. **1**, 11) zusammengestellt.

IV. Allgemeines.

[1]) Brocq, L., les Lichens dans „La pratique dermatologique", Tome 3ième, publié par E. Besnier. L. Brocq. L. Jaquet. Paris. Masson et Comp. 1902. — [2]) Broers, J., Ein ungewöhnlicher Fall von Lichen. Derm. Stud. **21**. Festschrift Unna 1910, S. 41. — [3]) Darier, J., Grundriß der Dermatologie. Springer Berlin 1913. — [4]) Ehrmann und Fick, Kompendium der speziellen Histopathologie der Haut. Hölder. Wien 1906. — [5]) Friboes, Walter, Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten. Vogel. Leipzig 1921. — [6]) Jadassohn, J., Lichen planus mit eigentümlichen Schuppenborken tragenden Knötchen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 1900. Festschrift Kaposi. S. 882. — [7]) Riecke, E., Lichen ruber im Handbuch der Hautkrankheiten. Herausg. von Mracek. Hölder. Wien 1905.



Die intradermale Trichophytinreaktion beim Kinde.

Von

Dr. med. **Walter Arnold,**
Volontärassistent.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Siegert].)

(Eingegangen am 23. Mai 1921.)

Während das Verhalten der kindlichen Haut gegenüber Bakterienleibessubstanzen, besonders Tuberkulin, Gegenstand umfangreicher Untersuchungen geworden ist, wurde ihre Reaktionsfähigkeit mit Pilzextrakten nur beiläufig gestreift.

Zur Prüfung der Trichophytin-Reaktion (Tr.-R.) habe ich 130 gesunde Kinder, d. h. nicht pilzkranke, und 47 an einer Dermatomycosis leidende mit Trichophytin *) intracutan geimpft. Die letzte Gruppe zerfällt in

1. Trichophytia profunda 2
2. Trichophytia superficialis . . . 36
3. Mikrosporie 8
4. Favus . . . . 2**)

Bei den 130 gesunden, die auch anamnestisch keinen Anhaltspunkt einer schon überstandenen Hautpilzaffektion boten, zeigten sich auf 0,1 ccm Trichophytin in einer Lösung 1 : 10 in 0,25 proz. Carbolsäure (Tr. $^1/_{10}$) 14% positive Reaktionen.

In den ersten Literaturangaben Plato - Neisser[1]) und Truffi[2]) findet sich Trichophytin als spezifisches Reagens, das nur auf der Haut des Trichophytikers eine Reaktion erzeugt. Später häuften sich die Berichte über unspezifische Fälle [Amberg[3]) und Kusonoki[4]), Bruck und Kusonoki[5])]. In den jüngsten Arbeiten, die sich eingehend hiermit befassen, berichtet Bessunger[6]) von 8%, Sutter[7]) sogar von 50% derartiger unspezifischer Reaktionen. Nun sind diese Zahlen, abgesehen davon, daß jene Autoren nicht nur an Kindern ihre Reaktionen prüften, nicht einfach vergleichbar, da die Konzentration wie die Herstellung und das Ausgangsmaterial (Stamm und Virulenz der Pilze) verschieden war.

Bei einer Konzentration Tr. $^2/_{10}$ erhielt ich 44% positive Reaktionen, bei Tr. $^1/_{50}$ nur noch 7%. Eine Impfung mit Tr. $^5/_{10}$ ergab 100% positive Resultate. Die Reaktionsfähigkeit des Gesunden ist also abhängig

---

*) Es wurde verwendet das polyvalente Trichophytin „Höchst" (nach Scholz), welches genau entsprechend dem Alttuberkulin gewonnen ist.

**) Für die freundliche Überlassung der Fälle möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Zinsser an der Universitäts-Hautklinik und Herrn Dr. Wiemers, Orthopäde am Vinzenz-Krüppelheim Köln-Ehrenfeld, danken.

von der Konzentration. Einen gleichen Einfluß konnte ich im Einklang mit Sutter (l. c.) in der Menge des injizierten Impfstoffes finden; beide sind auch maßgebend für die Intensität der Reaktion. Diese war fast porportional der Konzentration und Menge in mehreren hierzu angestellten Versuchen.

Eine Reaktion mit 0,2 ccm Tr. $^1/_{10}$ war durchweg positiv, in 12 Fällen 11 mal, selbst da, wo bei 0,1 ccm Tr. $^2/_{10}$ keine Reaktion auslösbar war (gleiche Menge des Extraktes in verschiedener Konzentration). Hierbei liegt also sicher nicht eine Wirkung des Tr. als solches vor, sondern es handelt sich um ein Trauma. Auch war in diesen Fällen, wo keine Reaktion auf Tr. $^2/_{10}$ 0,1 ccm erfolgte, die Reaktion insofern schwächer. als sie schon nach 2 mal 24 Stunden sich als vollkommen infiltratlose Röte zeigte oder schon abgeklungen war. Ein Beweis, daß die oben genannten 14% positiven Reaktionen nicht bloß traumatische Reaktionen waren, zumal auch die gleichzeitig eingestellten Kontrollen mit 0,1 ccm einer 0,5 proz. Karbolsäure stets negativ verliefen*). Nebenbei gemachte Versuche mit 0,1 ccm Karbolsäure 1% und 0,2 ccm 0,5% ergaben meist analoge Resultate. Bei der Prüfung des Fiebereinflusses komme ich auf diese traumatische Reaktionen noch zurück.

Wie man sich nun das Zustandekommen dieser unspezifischen Reaktionen vorstellen soll, ist noch ungeklärt. Hierin unterscheidet sich Tr. wesentlich von dem sonst analogen Tuberkulin, das für Gesunde in keinerlei Weise giftig ist (s. später). Sutter gibt folgende Möglichkeiten:

1. Der Organismus hat schon einmal eine Dermatomykose überstanden und ist nun allergisch; doch er weist sie selbst als unwahrscheinlich zurück.

2. Die Tr.-R. ist „nicht eine qualitative spezifische, sondern eine quantitativ abgestufte" Reaktion. Denn nie zeigt sich hierbei, d. h. bei Gesunden, auf subcutane Impfung Blutbildänderung oder allgemeine Reaktion. Doch ist dies nicht eine Erklärung der Hautreaktion, sondern eine Umschreibung der Tatsache.

3. Es handelt sich um eine allgemeine Antigenreaktion und nicht um eine spezifische Tr.-R., wie Entz[8]), Körber[9]) und Rolly[10]) bei Versuchen mit verschiedenen Bakterienextrakten gezeigt haben.

Auch Sutter will mit einem besonders hergestellten Trichophytin spezifischere Reaktionen erhalten haben. Indes scheint er fast immer das weniger spezifische angewendet zu haben. Jedoch bleibt auch hier wieder die Frage offen, warum reagiert der eine Fall und der andere nicht. Letzten Endes scheint doch die Haut als solche einen ebensogroßen Anteil an der Reaktion zu haben wie die injizierte

*) Wegen Platzmangel und Druckschwierigkeiten führe ich die ausführlichen Protokolle nicht an. Sie sind zum Teil in meiner Inaugural-Dissertation, Köln, Dezember 1920 enthalten. Die übrigen stehen jederzeit zur Verfügung. Als positive Reaktion bezeichne ich eine Reaktion von mindestens 4—5 mm Durchmesser mit tastbarer Infiltration, die nach zweimal 24 Stunden noch wahrnehmbar ist.

Substanz. Möglich wäre ja auch, da einige Autoren, so Blumenthal und Haupt[11]) und Scholz[12]), letzterer allerdings nur für Lupus, erstere auch für Drüsentuberkulose und Staphylokokkenerkrankungen, eine Mitreaktion angeben, daß die unspezifische Reaktion auf latenter Tuberkulose beruht, doch habe ich unter 6 Fällen aktiver Tuberkulose und 3 Kindern mit Pirquet +++ nur einmal eine Reaktion auf Tr. $^1/_{50}$ erhalten. Furunculose ist bei den 14% unspezifischen auch auszuschließen.

Vergleicht man nun die spezifische Reaktion mit der unspezifischen, so ist ein durchgreifender Unterschied nicht zu finden. Sutter[7]) und Bruck und Kusonoki[5]) führen den Intensitätsgrad an. Doch konnte ich beim Kinde diesen nicht finden, manche echte Trichophytiker haben schwächer reagiert wie gesunde. Ferner will Sutter bei der unspezifischen Reaktion größere Schwankungen im Ablauf bemerkt haben, doch auch hiergegen sprechen meine Protokolle. Sowohl jene 14% auf Tr. $^1/_{10}$ wie auch die mit höheren Konzentrationen erzwungenen Reaktionen haben gesetzmäßig ihren Höhepunkt nach 24 Stunden erreicht, während 9 spezifische Reaktionen ihren Höhepunkt regelmäßig, d. h. in allen Konzentrationen, erst nach 48 Stunden zeigten. Auch die Dauer der Reaktion bietet keinen Unterschied, sie ist abhängig von der Größe der Reaktion am ersten Tage und diese wiederum von der Konzentration, denn bei stärkeren Verdünnungen bleibt die Reaktion höchstens einen Tag bestehen; wohl kann man bei konzentrierter Lösung jene oben beschriebenen traumatischen Reaktionen von der Tr.-R. durch ihre kürzere Dauer abtrennen. Der einzig brauchbare Unterschied ist der quantitative: Auf Tr. $^1/_{100}$ reagiert der Gesunde nicht mehr. Doch habe ich hier einen Fall zu den Trichophytikern gezählt, der auf $^1/_{100}$ reagierte, wo die Anamnese besagte: Kind habe wiederholt an schuppenden Hautausschlägen gelitten und habe eine Krätzekur erfolgreich (!) mitgemacht, es reagiert eben noch auf $^1/_{1000}$, weshalb ich doch eine allergische Umstimmung annehmen möchte.

Für Tuberkulose mag die Haut ein feines Reagens mit Tuberkulin darstellen, besonders die des Kindes, und die spezifische Intracutanreaktion eindeutig sein. Bei den anderen Bakterienextrakten ist sie es jedenfalls nicht [Entz[8]), Körber[9])]; ihre Hautreaktion ist völlig unspezifisch. Tr. hält die Mitte. Für tiefe Trichophytie wird behauptet, sie gebe stets Reaktion, selbst auf $^1/_{100}$, oberflächliche dagegen hin und wieder [Scholz[12]), Jadassohn, Bruhns-Alexander, Prytek, Lombardo s. Blumenthal[11])]. Für Mikrosporie und Favus erst nach Pilzzerfallung infolge Röntgenbestrahlung [Bloch[13])]. Bruck und Kusunoki[5]) dagegen sagen, „sowohl oberflächliche wie tiefe Formen reagieren, letztere intensiver“. Folgende tabellarische Zu-



sammenstellung zeigt das Ergebnis meiner Experimente an, sie steht also zwischen beiden genannten Ansichten. Einen Unterschied zwischen den einzelnen Dermatomykosen konnte ich nicht finden.

Lösung	Gesunde	Trichophytia prof.	Trichophytia superf.	Mikrosporie	Favus
1/10	14% +	2+, 0—, 100% +	33+, 3—, 91,6% +	7+, 0—, 100% +	2+, 0—, 100% +
1/50	7% +	2+, 0—, 100% +	15+, 6—, 71,4% +	7+, 0—, 100% +	
1/100	0% +	2+, 0—, 100% +	17+, 12—, 58,6% +	1+, 6—, 14,3% +	2+, 0—, 100% +
1/1000	0% +	0+, 2—, 0% +	7+, 19—, 26,9% +	0+, 7—, 0% +	0+, 2—, 0% +

Einen besonderen Unterschied zwischen der Reaktion bei tiefer und oberflächlicher Trichophytie konnte ich auch nicht feststellen, manche oberflächlichen Formen haben stärker als die beiden tiefen reagiert. Im Mittel betrug die Reaktion auf Tr. $^1/_{10}$ 5—11 mm von leichter bis starker Infiltration. Bei der tiefen (9 Monate alter Säugling und 11jähriger Knabe) sogar nur 8—9 mm, während Scholz[12]) für sein Tr. beim Erwachsenen eine 5 pfennigstückgroße infiltrierte Scheibe verlangt auf Tr. $^1/_{50}$.

Überblicken wir die Tabelle oben, so muß man sagen, eine gewisse Allergie setzen diese hohen Prozentzahlen auch bei oberflächlicher Trichophytie voraus; da jedoch kein einziges gesundes Kind auf Tr. $^1/_{100}$ mehr reagiert, ist ein positiver Ausfall bei 58% der früheren oder jetzigen Trichophytiker für die Diagnose von Belang. Eine Tuberkulinkonzentration, die bei nicht Tuberkulösen keine Reaktion mehr auslöst, löst doch beim Kranken unzweifelhaft eine stärkere aus und in einem viel höheren Prozentsatz als 58%. So geben auch Kall[14]) und Löwenfeld[15]) den diagnostischen Wert als beschränkt an.

Das Alter des Kindes hat auf die spezifische Reaktion keinen Einfluß, meine Fälle erstrecken sich über $^1/_2$—14 Jahre. Bei den unspezifischen Reaktionen aller Konzentrationen des Tr., den traumatischen Reaktionen, sowie allen Carbolsäurereaktionen lag das Maximum der Intensität zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr (78 Impfungen).

Welchen Einfluß haben interferierende Krankheiten? Sutter zitiert Peccori, nach dem Masern die Tr.-Reaktion auslöscht. Ich selbst beobachtete das Verschwinden einer vorher positiven Reaktionen während der Varicelleneruption bei Trichophytie und bei einem Favus eine negative Reaktion während der Masern, die in der Rekonvaleszenz positiv wurde. Bei der Prüfung auf Tr. $^1/_{10}$ hatte ich bei 6 Scharlachfällen, 4 Diphtherie und 1 Typhus in der Rekonvaleszenz positives, während des Fiebers hingegen völlig negatives Resultat.

Um mehr Fälle prüfen zu können, ging ich zu höherer Konzentration über: 0.1 ccm Tr. $^2/_{10}$ bis 0.2 ccm Tr. $^5/_{10}$; ebenso stellte ich gleichzeitig



Versuche mit Carbolsäure 0,2 ccm 0,5% und 0,1 ccm 1% an. Alle diese Reaktionen, ausgeführt an 5 diphtherie-, 6 masern- und 12 scharlacherkrankten Kindern zeigten im Fieber (gleich ob es durch Scarlatina oder deren Folgezustände bedingt war) entweder völlig negativen Befund, oder sie waren gegenüber den im fieberfreien Stadium erhaltenen Reaktionen bedeutend abgeschwächt. Ein Kind von 18 Monaten, das auf Aqua dest. sowie 3 proz. Kochsalzlösung stark positiv (10 pfennigstückgroß infiltrierte Röte) reagierte, verlor diese Reaktionsfähigkeit während eines Vaccinationsfiebers bis zur geringen Stichreaktion.

7 weitere Kinder, die ich vor und im Höhestadium des Fiebers infolge Kuhpockenimpfung mit Kochsalzlösung 3% und Aqua dest. prüfte, zeigten ganz analoges Ergebnis; also auch die durch anisotonische Lösung erzeugten Reaktionen erfahren durch das Fieber eine Abschwächung.

Vergleichen wir diese Resultate mit den Bakterienextrakten. Bei Tuberkulin ist ein Ausbleiben der spezifischen Reaktion konstant nur bei Masern. Krannhalz[16]) fand die Reaktion bei Typhus und Recurrens, Rolly[10]) bei Scharlach, Pneumonie, Typhus, weniger bei Diphtherie und Erysipel ausbleibend oder abgeschwächt, bei Nachkrankheiten des Scharlachs überhaupt nicht verändert. Moltschonoff[17]) fand eine Abschwächung bei Diphtherie und ausgeprägten Serumkrankheiten, ebenfalls nie im zweiten Kranksein bei Scharlach und bei Varicellen.

Bei den anderen Bakterientoxinen reagiert die Haut im Fieber ebenfalls wenig oder überhaupt nicht. Doch lassen sich alle diese Reaktionen nicht exakt gegenüberstellen, da die Konzentration des reaktionsauslösenden Agens nicht die gleiche war. Bei Trichophytin und Carbolsäure habe ich gezeigt, daß eine Reaktion auch im Fieber auf hohe Dosen, Konzentration wie Menge, erzwungen werden kann, welche allerdings bedeutend schwächer ist als im fieberfreien Zustand.

Auch bei kachektischen Säuglingen war die Reaktion mit Tr. $^{5}/_{10}$ nicht zu erzielen; mit 1 proz. Carbolsäure war sie stark herabgesetzt gegenüber gleichalterigen Kindern mit besserem Hautturgor.

Analog den Versuchen Sutters habe ich bei 5 Fällen täglich 0,1 ccm Tr. $^{1}/_{10}$ injiziert. Sutter (l. c.) kommt zu folgendem Resultat: Die spezifische Reaktion fällt dauernd von einer gewissen Anfangshöhe bis zu einem Minimum, während die unspezifische diese Höhe erst im Laufe von ca. 8—14 Tagen erreichen muß, um dann ebenso abzufallen. Er sieht in dem Abfallen dieser spezifischen Reaktion eine spezifische Immunitätserscheinung, die er mit dem Immerunempfindlicherwerden des Körpers gegen Pilzinokulationen vergleicht, bis schließlich nur mehr eine amykotische Entzündung übrigbleibt.





Ich habe derartige Versuche mit zwei oberflächlichen Trichophytien (9 und 5 Jahre) und einer tiefen ($^3/_4$ Jahre) angestellt und das konstante Abfallen völlig bestätigt von starker Infiltration und starker Rötung, 10 mm, bis zur Stichreaktion in 27—34 Tagen. Nebenbei bemerkt wurde die Heilungstendenz bei der tiefen Trichophytis wesentlich beeinflußt, bei den oberflächlichen nicht. Bei der tiefen sah ich allerdings erst 3 Tage lang ein Steigen der Überempfindlichkeit, wohl infolge der Röntgenbestrahlung (s. oben Bloch). Von 2 Mikrosporiefällen (6 Jahre) zeigte einer 14 Tage Steigerung, 4 Tage Höhepunkt und 18 Tage Fallen bis zur Stichreaktion. Im 2. Fall mußte ich wegen hohen Fiebers (Grippe) nach 7 Tagen den Versuch abbrechen. Die Reaktion wurde bei Eintritt des Fiebers schwächer, dann aber langsam wieder stärker. Nach dem Fieber fortgesetzt, zeigte sich der typische Verlauf der Sutterschen unspezifischen Kurve. Nun habe ich einen Trichophytiefall bei der Aufnahme geimpft: Mäßige Reaktion; dann 14 Tage Aqua dest. statt Tr. injiziert, wobei sich ein mäßiges Abfallen der Reaktionsgröße zeigte, und nunmehr wieder Tr. injiziert. Es ergab sich jetzt eine starke Reaktion, einmal 25, einmal 30 mm. In der Zwischenzeit wurde Röntgenbestrahlung verordnet. Ich glaube nun, daß hierbei, wie auch bei beiden Mikrosporiefällen, die Bestrahlung der Grund der Reaktionssteigerung ist und nicht etwa, wie Sutter meint, der Mangel einer spezifischen Allergie. Zweimal prüfte ich 8—10 Tage nach der letzten minimalen Reaktion auf Trichophytin $^1/_{10}$ und fand die Reaktion in alter Stärke wieder.

Gleichzeitig habe ich auch mit dem nach Angaben von E. Thomas (Jahrb. f. Kinderheilk. 1921) hergestellten Soorextrakt ($^1/_{100}$) Versuche angestellt, indem ich auf der Höhe der Trichophytieüberempfindlichkeit und am Ende der Kurve 0,1 ccm des Extraktes injizierte (ersten obengenannten 3 Fälle): anfangs eine ziemlich starke Reaktion, mit der Trichophytieunempfindlichkeit nur eine Stichreaktion. Eine Analogie hierzu bringt Körber[9]), indem er Bakterientoxine während einer Tuberkulinkur injizierte und mit der abfallenden Tuberkulinempfindlichkeit auch eine solche der Bakterienextrakte zu verzeichnen hatte. Interessant wäre es, dieses Phänomen rein mit diesen Extrakten zu prüfen, was meines Wissens noch nicht geschehen ist. Ein Vergleich mit der Tuberkulinüberempfindlichkeit bei täglicher Impfung ergibt, daß nicht das gleiche Resultat vorliegt, nach Bessau[18]) (S. 534) gibt es bei Tuberkulin keine „Katanaphylaxie", d. h. ein derartiges Fallen der Reaktion bis zur Unempfindlichkeit selbst bei $5^1/_2$ Monaten fortgesetzter täglicher Tuberkulinimpfungen nicht; die Reaktionsgröße bleibt annähernd konstant. Ein Nachlassen der Reaktion ist nur zu erreichen durch Steigerung der Tuberkulindosen. Eine Analogie der Empfindlichkeitskurve des Tuberkulins und Trichophytins ist also keineswegs gegeben, wie Sutter annimmt.

Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch schon Hoke[19]) in bezug auf die Abschwächung der traumatischen und „differenten" Reaktion, hier unspezifische Reaktion genannt, durch Versuche mit 0,15 proz. Carbolsäure-Kochsalzlösung (Prozent?), Serum, Milch, Typhusimpfstoff. Sie ist nach ihm abgeschwächt lokal bei starker Pigmentation (Sonnenbräunung), Hyperämie (Quarzlichtbestrahlung, kollaterale Hyperämie), allgemein bei Fieber und Kachexie. Für Bakterientoxine und Tuberkulin haben Rolly[10]) und Körber[9]) schon eine Abschwächung bei hyperämischer Haut beschrieben.

An der Hautreaktion beteiligen sich demnach wohl 3 Komponenten:

a) die toxische Komponente (t. K.),

b) die biologische Hautbeschaffenheit (H.) und

c) im Falle einer spezifischen Reaktion ein spezifisch-immunbiologischer Vorgang (sp. M.).

Ähnlich stellt sich auch Schmidt[26]) die Tuberkulinreaktion vor.

Je spezifischer eine Reaktion ist, um so weniger kommen t. K. und H. in Betracht, höchstens letztere für die individuell wechselnde Stärke der Reaktion, die ja von der Größe des Krankheitsherdes unabhängig ist, sowie bei den oben erwähnten Abschwächungen unter künstlichen Bedingungen. Dies trifft bei der Tuberkulinreaktion zu, der spezifische Mechanismus überwiegt den toxischen derart, daß eine Reaktion schon in solchen Verdünnungen auftritt, wo eine toxische Komponente unwirksam ist; das Extrakt ist dann für Gesunde unwirksam und löst nur bei dem spezifisch Kranken eine Reaktion infolge des sp. M. aus.

Ist die reine toxische Komponente stärker, so entfaltet sie bei besonders empfindlicher Haut ihre Wirkung auch dann, wenn es nicht zu einem spezifischen Mechanismus kommt, und erst in Verdünnungen, wo die t. K. ausgeschaltet ist, tritt die spezifische klar zutage. Ist jedoch diese, wie bei den Hautpilzerkrankungen, viel geringer als bei der Tuberkulose, wohl dadurch, daß von dem den Körper allergisierenden Stoffen weniger in den Kreislauf gelangen kann infolge der zu oberflächlichen Herde, so ist die Schwelle jener spezifischen Reaktion, die nach Abzug toxischer Wirkung übrigbleibt, sehr hoch: Bei oberflächlichen Trichophytien liegt die Konzentration des Tr. zwischen $^1/_{50}$ und $^1/_{100}$.

Es wäre hiermit eine Erklärung gegeben, warum der Gesunde auch auf Trichophytin reagieren kann durch Einführung der Hautbeschaffenheit, für die bis jetzt allerdings noch eine klare meßbare Norm fehlt. Hierzu paßt auch die von Sutter beschriebene Tatsache, daß ein besonders von ihm hergestelltes Trichophytin spezifische Resultate gab.

Überwiegt nun die t. K. den sp. M. wie bei den Bakterienextrakten, so ist an einen diagnostischen Wert derselben nicht mehr zu denken, wie Entz es zeigte. Ist die Haut reaktionsempfindlich, so gibt es eine positive Reaktion, ist sie unempfindlich, so bleibt sie aus, ob der Körper Bacillen dieses Extraktes beherbergt oder nicht. Daher auch die in den Fehlergrenzen liegenden gleichen Prozentzahlen der Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Extrakte. Diphtherietoxin 41,2%, Typhustoxin 37,9%, Paratyphus 26,9%, Pyocyanustoxin 44,4%.



Dasselbe gilt auch von den traumatischen und indifferenten Reaktionen mit Hautreizmitteln. Hier kommen natürlich nur t. K. und H. in Betracht. Deshalb fallen uns die großen individuellen Schwankungen auf.

Auch die Resultate der oben beschriebenen Versuchsreihen mit täglicher Impfung: das Unempfindlichwerden nach vorhergehender Überempfindlichkeit, lassen sich mit dieser Theorie in Einklang bringen. Bei der Tuberkulinimpfung, wo die t. K. zu gering ist, bleibt die Reaktion mehr oder weniger konstant, wenn nicht durch größere steigende Tuberkulindosen eine Unempfindlichkeit erzwungen wird. Letzterer Vorgang ist spezifisch für die Tuberkulinwirkung und beruht wohl auf Giftantianaphylaxie (Bessau), wie ja auch einmal hohe Dosen eine derartige Vergiftung des Organismus bewirken, daß er auf intracutan gegebenes Tuberkulin nicht mehr reagiert. Bei Trichophytin hingegen zeigt die tägliche Injektion deshalb ein anderes Bild, weil hier eine stärkere, rein toxische Wirkung mitspricht, die die Haut sozusagen giftfest macht, vielleicht ähnlich wie das Arsen bei Gaben per os. Interessant ist auch hierbei, daß jene Fälle, wo stärkere Pilzstoffe im Körper kreisen, wie bei der tiefen Trichophytie, die Zeit bis zur Unempfindlichkeit länger dauerte als bei den oberflächlichen bzw. in der gegebenen Zeit am Ende des Versuches noch stärker war, infolge der spezifischen Trichophytinwirkung.

Das Bild dieses Phänomens des Unempfindlichwerdens ist völlig analog mit dem der Serumkatanaphylaxie, die auf Antikörperermüdung beruht. In seiner Genese aber liegt sicher keine Identität vor, da die Trichophytinüberempfindlichkeit nicht auf Antikörperbildung beruhen kann. Es fehlt jedes Inkubationsstadium, stets ist die Reaktion im Zentrum am stärksten, während bei der Serumhautreaktion stets eine Inkubation von 6—9 Tagen vorhanden ist und häufig die Entzündungserscheinungen peripher stärker als zentral sind (Phänomen der Kranzbildung).

Zusammenfassend möchte ich als wichtigste Punkte hervorheben:

1. Viele gesunde Kinder reagieren auf Trichophytin. Der Unterschied der spezifischen Reaktion (d. h. beim Pilzkranken) und der unspezifischen Reaktion (d. h. beim Gesunden) ist nur ein quantitativer in bezug auf die Konzentration des Impfstoffes. Die Schwelle dieser Konzentration liegt für Kinder bei dem Trichophytin Höchst zwischen $^1/_{50}$ und $^1/_{100}$. Favus und Mikrosporie reagieren ebenfalls, aber in geringerem Grade. Da Intensität und zeitlicher Ablauf keinen Unterschied bilden bei der spezifischen und unspezifischen Reaktion, bei Tr. $^1/_{100}$ kein Gesunder und nur 58% Trichophytiker (oberflächliche Trichophytie) reagieren, ist der diagnostische Wert beschränkt.



2. Einen Einfluß des Alters auf die spezifische Reaktion ($^1/_2$ bis 14 Jahre) konnte ich nicht finden.

3. Fieberhafte Erkrankungen des Organismus löschen die spezifische Reaktion aus, bei Varicellen und Masern. Die unspezifische Reaktion bei niederer Konzentration des Impfstoffes schwindet ebenfalls bei Masern, Scharlach, Diphtherie, Typhus. In höherer Konzentration erfährt sie durch das Fieber eine bedeutende Abschwächung. Analog dieser Pilzextraktreaktion verhält sich die indifferente Carbolsäurereaktion, die Reaktion mit Aqua dest. und hypertonischer Kochsalzlösung, die wohl nur infolge verminderter Anspruchsfähigkeit der Haut abgeschwächt ist. Auch die Reaktion, die durch größeres intradermales Trauma bei Injektion von 0,2 ccm Flüssigkeit entsteht, folgt dieser Regel.

4. Auch Kachexie mit vermindertem Turgor setzen die Reaktion mit Pilzextrakt wie die Carbolsäure- und die traumatische Reaktion herab oder löschen sie gänzlich aus.

5. Tägliche intracutane Reaktionen bewirken bei Trichophytie einen Abfall der Reaktionsgröße. Bei Mikrosporie sah ich erst ein Steigen der Reaktion, wahrscheinlich weil die zur Epilation gegebene Röntgenbestrahlung einen Pilzzerfall im Krankheitsherd bewirkte, dann ein Fallen.

6. Trichophytin ist weniger spezifisch als Tuberkulin, es zeigt stärkeres Hervortreten der rein toxischen Wirkung und größere Abhängigkeit von der Hautbeschaffenheit; es ist spezifischer als die unspezifischen Bakterientoxine (wie Typhus-, Diphtherietoxine usw.) infolge stärkeren Hervortretens des spezifischen immunbiologischen Mechanismus.

Literatur.

[1]) Neisser, Platos Versuche über die Verwendung und Herstellung von Trichophytin. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **60**, 62. — [2]) Truffi, Untersuchungen über das Trichophytin clinica medica 1904. Ref. Prakt. Dermatol. **39**, 679. 1904. — [3]) Amberg, Die cutane Trichophytinreaktion. Journ. of experim. med. **12**. 435. 1910. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I **48**. 1911. — [4]) Kusunoki, Experimentelle Studien zur Lehre der Dermatomykosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1912, S. 114. — [5]) Bruck und Kusunoki, Über spezifische Behandlung von Trichophytien. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 24, S. 1110. — [6]) Bessunger, Untersuchung über Dermatomykosen an der Bonner Hautklinik. Inaug.-Dissert. Bonn 1915. — [7]) Sutter, Weitere Beiträge zur Lehre von der Immunität und Überempfindlichkeit bei Trichophytinerkrankungen. Dermatol. Zeitschr. **24**, 65. — [8]) Entz, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegenüber verschiedenen bakteriellen Giftstoffen. Wien. klin. Wochenschr. 1908/12, S. 379. — [9]) Körber, Über die Beeinflussung der durch Bakterientoxine hervorgerufenen Hautreaktionen. Inaug.-Dissert. Leipzig 1911. — [10]) Rolly, Über die Beeinflussung der durch Bakterientoxine

hervorgerufenen Hautreaktionen. Münch. med. Wochenschr. 1911/24, S. 1286. — [11a]) Blumenthal und Haupt, Immunitätsvorgänge bei der Trichophytie des Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 2, S. 37. — [11b]) Jadassohn, zit. nach Blumenthal. — [12]) Scholz, Über die diagnostische und therapeutische Anwendung des Trichophytin „Höchst". Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 19, S. 505. — [13]) Bloch, Über einige allgemeine und pathologische und therapeutische Probleme auf dem Gebiet der Dermatomykosen. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 22, S. 736. — [14]) Kall, Beitrag zur Behandlung der Pilzflechten der Haut. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 12. — [15]) Löwenfeld, Zur Frage der spezifischen und unspezifischen Therapie der Trichophytie. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 19. — [16]) Krannhalz, Über die Beeinflussung der lokalen Tuberkulinreaktion durch akute fieberhafte Prozesse. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 16, S. 836. — [17]) Moltschonoff, Beobachtungen über von Pirquets Tuberkulinreaktion bei akuten Infektionskrankheiten bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. **75**, 435. 1912. — [18]) Bessau, Die Tuberkulinüberempfindlichkeit und die durch Tuberkulindarreichung zu erzielende Tuberkulinunempfindlichkeit. Jahrb. f. Kinderheilk. **81**, 370 u. 482. 1915. — [19]) Hoke, Untersuchung über die Intracutanreaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 41, S. 904. — [20]) Schmidt, zit. nach Hoke (l. c. [19]).

Köln (Lindenburg), Kinderklinik, 28. IV. 21.



Über die Resultate der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung bei Syphilis.

Von

Dr. **B. Pontoppidan,**
I. Assistent am Rudolph Berghs-Hospital.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik [Direktor: Prof. Dr. med. C. Rasch] und Rudolph Berghs-Hospital [Direktor: Dr. med. O. Jersild] in Kopenhagen.)

(Eingegangen am 23. Mai 1921.)

Eine Durchsicht der so reichhaltigen Salvarsanliteratur ergibt nur verhältnismäßig wenige Arbeiten, in welchen die Resultate einer kombinierten Salvarsan-Quecksilbertherapie, in einer über die ersten Wochen nach der Behandlung hinausgehenden Beobachtungszeit mitgeteilt sind. In der Literatur habe ich 43 Mitteilungen gefunden, von denen die Mehrzahl nur eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Patienten umfaßt, und die Beobachtungszeit dauerte in mehreren Fällen nicht einmal ein ganzes Jahr. Auch sind in jene Untersuchungsreihen, welche Patienten mit längerer Beobachtungsdauer betreffen, auch die nur kurze Zeit beobachteten Patienten bei der Berechnung der Resultate miteinbezogen. Da nun die Erfahrung lehrt, daß die meisten Rückfälle in der Mitte und am Schlusse des ersten Jahres nach der Behandlung erscheinen, müssen die auf diesem Wege gewonnenen Resultate zu günstig ausfallen. Nur in 8 Fällen habe ich Mitteilungen gefunden, bei denen die kürzeste Beobachtungszeit 1 Jahr betrug.

Ich habe die sich aus der Literatur ergebenden Resultate der Hg-Salvarsanbehandlung in der Tabelle (S. 136) zusammengestellt, doch ist der Wert derselben ein geringer, da Behandlungsintensität und Beobachtungszeit nicht in allen Fällen konstant sind.

Nur zwei Untersucher haben eine größere Anzahl von Fällen in Beobachtung gehalten und bei Berechnung der Rezidivprozente die Patienten mit nur kurzer Beobachtungsdauer ausgeschaltet.

Scholtz[29]) hat seine Patienten mit 2—3 Salvarsaneinspritzungen im Verlaufe von 1—2 Tagen (Gesamtdosis 0,80—1,00 g) behandelt. Gleichzeitig wurde eine intensive Quecksilberbehandlung eingeleitet. Diese kombinierte Behandlung wurde ein-, zuweilen zweimal ohne Pause wiederholt. Nach einer Beobachtungszeit bis zu $2^1/_2$ Jahren konnte Scholtz mitteilen, daß 85 Fälle von primärer Syphilis 6 und 231 Fälle von sekundärer Syphilis 32 Rezidive darboten. Von diesen 38 Rückfällen sind die meisten im 3. bis 6. Monat aufgetreten; 25 Rezidive waren klinisch, 13 serologisch. In einer späteren Mitteilung, in welcher die Beobachtungszeit bis



Rezidiv %	0 %	0—5 %	5—10 %	10—15 %	15—20 %	20—25 %	25—30 %	30—40 %	40—50 %	60—70 %
Primäre Syphilis	Geronne u. Gutmann Ettinger Fabry und Jerzycki Favento Rasch Voss Müller Scholtz Klausner	Almkvist Altmann Nägeli	Gennerich Rhodin Treupel	Berger Freund Scholtz	Freund Rissom Saphier Scott	Hecht Lier Müller Müllern-Aspegren	Treupel Åhman	Seger	Constas Frühwald Sachs Ullmann	Odstrçil Oppenheim Perutz
Sekundäre Syphilis			Nägeli Treupel	Scholtz	Rissom Gennerich Berger Scholtz Rhodin Treupel		Berger		Berger	Scott 57 %
Primäre und sekundäre				Boas						
Sekundäre und tertiäre		Jordan								
Primäre, sekundäre und tertiäre		Gibbard, Harrison u. Casse	Kannengiesser	Schindler	Hoffmann	Klingmüller				Fuchs 84 %

zu $3^1/_2$ Jahre ausgedehnt war, sind nur drei neue Rezidive (bei sekundärer Syphilis) ausgewiesen. In Prozenten ergibt das also: primäre Syphilis 15%, sekundäre Syphilis 19,6%. Einige Jahre später resümiert Scholtz: Bei primärer Syphilis 100% Genesung (d. h. wenigstens 2 Jahre Kontrolle mit negativer WaR. alle 3—6 Monate). 500 solche Fälle konnten 2—7 Jahre beobachtet werden. Bei sekundärer Syphilis 85% Genesung (in demselben Sinne).

Gennerich[37]) verfügt über das größte und am besten untersuchte Material. 205 Fälle von primärer Syphilis, von welchem die Hälfte positive WaR. zeigte, wurden mit 5—12 Kalomelinjektionen und entweder zwei intramuskulären Salvarsaneinspritzungen à 0,50—0,60 oder 2—3 intravenösen und 2—3 intramuskulären à 0,30—0,60, oder 5—8 intravenösen Infusionen à 0,40 bis 0,50 (Männer) oder 0,20—0,30 (Frauen) behandelt. Die Patienten wurden 1—$3^3/_4$ Jahre beobachtet und hierbei 16 Rückfälle innerhalb von 3—11 Monaten nach der Behandlung konstatiert. 185 Fälle von frischer, sekundärer Syphilis wurden mit 5—15 Kalomelinjektionen und 2—3 intramuskulären Salvarsaninjektionen à 0,50—0,65 oder 2—3 intramuskulären und 2—5 intravenösen oder 5—10 intravenösen Injektionen behandelt. Die Beobachtungszeit war $1^1/_2$—$3^1/_2$ Jahre, 32 Rezidive wurden 1—14 Monate nach der Behandlung gesehen. Von spät-sekundären Fällen wurden 36 mit 1—5 Kombinationskuren (6 intravenöse Salvarsaninjektionen und 15 Kalomeleinspritzungen) in zweimonatlichen Zwischenräumen behandelt. Ein Drittel hatte im 1. Jahre nach der Behandlung Rückfälle, die übrigen wurden $1^1/_2$—$3^1/_2$ Jahre ohne Rezidive beobachtet. Nach einer 2 Jahre später erfolgten Mitteilung sind die Resultate so gut wie unverändert, indem nur zwei neue Rezidive bei sekundärer Syphilis (1 klinisches, 1 serologisches Rezidiv) beobachtet wurden. Im Resümee äußert sich der Verfasser dahin, daß 95% von den Patienten mit Syphilis recens durch eine kombinierte Kur ohne Nachbehandlung geheilt werden können.

Da die Verhältnisse in Kopenhagen übersichtlicher sind als im Auslande, war es wahrscheinlich, daß ein Versuch, den mit Salvarsan behandelten Syphilispatienten mehrere Jahre nach der Behandlung nachzuforschen, bessere Aussichten haben müsse. Ich habe deshalb 1917 bis 1919 einen solchen Versuch mit den 1910—1914 (inklusive) im Rigshospital und Rudolph Berghs-Hospital zu Kopenhagen mit Salvarsan und Quecksilber behandelten Patienten durchgeführt.

Das Verfahren bei der Untersuchung.

Bis zum Schlusse des Jahres 1915 sind 1396 Syphilispatienten der kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung unterworfen worden, und sie bilden das Material dieser Arbeit.

Ein kurzer Auszug aus den Krankengeschichten wurde auf Kartothekkarten notiert. Während der Nachuntersuchung waren diese Karten alphabetisch geordnet, später, bei der Bearbeitung des Materials, wurden sie nach Krankheitsgruppen gesondert. Durch Vergleich mit der Patientenkartothek im Rigshospital und mit jener der dermato-venerologischen Abteilung des Kommunehospitals war es möglich, die Neuaufnahmen zu kontrollieren. Am Rudolph Berghs-Hospital war damals eine Kartothek noch nicht durchgeführt, weshalb es notwendig war, sämtliche Journalbände durchzusehen. In einem dieser drei Abteilungen müssen alle venerischen Patienten in Kopenhagen, wenn die Behandlung spitalsmäßig durchgeführt werden soll, erscheinen. Endlich wurden die Journale an sämtlichen Polikliniken für Geschlechtskrankheiten in Kopenhagen durchgesehen. Durch



diese Untersuchung mußten — praktisch genommen — alle jene Patienten gefunden werden, welche in Kopenhagen spezialärztlich behandelt oder untersucht worden waren. Theoretisch war es natürlich denkbar, daß ein Teil der Patienten in private Behandlung übergegangen war, doch gehörten die meisten sozial so niedrig stehenden Klassen an, daß dies nur ganz vereinzelt statthaben konnte.

Um nun die Patienten, welche nicht mehr in Behandlung oder Beobachtung waren, zu bewegen, in eine Nachuntersuchung einzuwilligen, habe ich teils eine Einberufung durch Annonce in den Zeitungen, welche am meisten vom Mittelstand gelesen werden, versucht, teils eine direkte Einladung durch eine gedruckte Karte, entweder in der Poliklinik des Rigshospitals oder in meiner Privatkonsultation zu erscheinen. In geeigneten Fällen — wo die ursprüngliche Adresse stabilen Charakter hatte — habe ich versucht, an diese Adresse zu schreiben, aber, wie zu erwarten war, hatten die meisten Patienten bereits mehrmals ihre Adresse gewechselt.

Durch die Unterstützung einer größeren Anzahl von Fachorganisationen, der Sittlichkeitspolizei und — last not least — des anthropologischen Komitees, habe ich eine größere Anzahl richtige Adressen auffinden können.

Von diesen verschiedenen Methoden hat die Vorladung durch die Zeitungen sich als die ungeeignetste erwiesen. Nur 20 Patienten erschienen, vielleicht deshalb, weil die Poliklinik als einzige Untersuchungsstelle angegeben war; jedenfalls hat es sich erwiesen, daß die große Mehrzahl der Patienten, welche der zugesandten Einberufung folgten, sich in meiner Privatkonsultation einstellten.

Die gedruckte Einladung wurde an 620 Patienten verschickt, aber nur 297 sind gekommen. Diese Patienten habe ich untersucht und die WaR. im „Stateus Serum institut“ vornehmen lassen.

Die Behandlung.

Wenn auch sämtliche Patienten mit Salvarsan (vereinzelt Neosalvarsan) und Quecksilber gleichzeitig behandelt wurden, ist der Unterschied zwischen der schwächsten und der kräftigsten Behandlung immerhin recht groß, und die Behandlung schwankt von einer einzigen kleinen Salvarsandosis und einigen Einreibungen (oder wenigen Flaschen Sublimatmixtur) bis zu 4—6 Salvarsaninjektionen und 80 Einreibungen (oder 10 Kalomelinjektionen). Die Mehrzahl der Fälle wurde mit 2 bis 3 Salvarsaninjektionen (davon meist eine intramuskulär) und ca. 50 Einreibungen à 3—5 g behandelt. Auch die Patienten, welche nicht weiter in Beobachtung blieben, haben höchstwahrscheinlich 50 Einreibungen bekommen, denn den Patienten wurden stets, wenn sie vor Abschluß der Behandlung entlassen wurden, aufgetragen, die Einreibungen fortzusetzen, und das notwendige Rezept wurde ihnen mitgegeben. Es hat sich auch gezeigt, daß die große Mehrzahl der Fälle, welche sich zur Nachuntersuchung einstellte, erklärte, daß sie die Schmierkur bis zu 50 Einreibungen durchgeführt hatten.

Die Größe der Salvarsandosis war, wie erwähnt, verschieden. Intramuskulär wurden meist 40—60 cg gegeben, während intravenös gewöhnlich 30—50 cg injiziert wurden. Viele Fälle erhielten außerdem Sublimat- und besonders tertiäre Fälle Jodkaliummixtur und Infusum sarsaparilla. 40 Patienten erhielten wenigstens 2 Salvarsaneinspritzungen, aber weniger als 20 Einreibungen oder 1 g Sublimat (in Mixtur), 4 be-



kamen eine ausreichende Quecksilberbehandlung, aber nur einmal 0,30 Salvarsan, 1 Patient 0,30 Salvarsan und 12 Einreibungen und 1 Patient 0,10 Salvarsan und 5 Einreibungen. Bei diesen 46 Fällen wurden 25 Rezidive beobachtet.

Eine regelmäßige Nachbehandlung wurde nur ganz vereinzelt durchgeführt. Größtenteils haben die Patienten entweder gar keine Nachbehandlung durchgemacht, oder sie erhielten, wenn sie Rezidive bekamen oder wegen anderer Krankheiten in ärztlicher Behandlung waren, einige wenige Einreibungen.

Gruppierung der Fälle.

Die 1396 Patienten repräsentieren die verschiedensten Syphilisformen. Die Mehrzahl der Fälle kam binnen der ersten 2 Jahre nach der Infektion in Behandlung. Zur besseren Übersicht wurden in folgendem Schema Fälle dem Alter nach in 10 Gruppen geschieden. Die ersten 7 Gruppen umfassen die Frühstadien. In der Gruppe 8 fanden sich neben älteren Fällen auch ganz frische, die mit Quecksilber allein vorbehandelt waren, nach kurzer Zeit Rezidive darboten und deshalb in Salvarsan-Quecksilberbehandlung gekommen waren. In Gruppe 9 sind nur Fälle enthalten, die wenigstens 4—5 Jahre alt waren, oft liegt aber die Infektion — besonders bei Nervensyphilis — 20—25 Jahre zurück. Auch in dieser Gruppe sind sowohl vorbehandelte als unbehandelte Fälle zu finden. In der Gruppe 10 sind sowohl neugeborene als ältere Kinder und Erwachsene rubriziert.

Gruppe	Männer	Frauen	Kinder	Zusammen
1. Primärinduration; WaR.: ÷	198	32	0	230
2. Primärinduration; WaR.: unbekannt .	26	2	0	28
3. Primärinduration; WaR.: + ...	174	35	1	210
4. Primärinduration; Roseola	86	10	1	97
5. 1. Eruption (zum Teil vernachlässigt).	63	27	0	90
6. 1. Eruption + Rezidiv (unbehandelt).	15	6	0	21
7. Rezidiv (unbehandelt).	144	333	2	479
8. Rezidiv (früher behandelt)	51	66	0	117
9. „Tertiäre“ Erscheinungen	42	30	0	72
10. Syphilis congenita	6	14	32	52
	805	555	36	1396

Diese Zusammenstellung zeigt, daß die Gruppen 1—3 zusammen etwa dieselbe Anzahl Patienten umfassen wie Gruppe 7, aber die Relation zwischen Männern und Frauen ist in den ersten Gruppen etwa 6 : 1, in der 7. Gruppe 1 : 2, eine Illustration des bekannten Faktums, daß die Frauen gewöhnlich die ersten Syphilissymptome übersehen.

Die Länge der Beobachtungszeit.

Bei 481 von diesen 1396 Patienten war es unmöglich, etwas über den Verlauf der Krankheit nach der ersten Behandlung zu eruieren.



Hiervon waren 69 Seemänner dänischen, 52 ausländischer Nationalität und 51 Provinzbewohner. Außerdem waren 13 Patienten verzogen, von den übrigen konnte keine Auskunft, die die Ursache des Ausbleibens erklärt hätte, beschafft werden. Dazu 481 Fälle verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Gruppen:

1.	Primärinduration; WaR. ÷	87 = 38%
2.	Primärinduration; WaR.: unbekannt	13 = 46%
3.	Primärinduration; WaR.: +	70 = 33%
4.	Primärinduration; Roseola	32 = 33%
5.	1. Eruption (zum Teil vernachlässigt)	35 = 39%
6.	1. Eruption; + Rezidiv (unbehandelt)	7 = 29%
7.	Rezidiv (unbehandelt)	169 = 33%
8.	Rezidiv (früher behandelt)	27 = 23%
9.	„Tertiäre“ Erscheinungen	26 = 36%
10.	Syphilis congenita	15 = 29%
		481 = 35% der Fälle der betreffenden Gruppe.

Wie zu erwarten war, geben die Gruppen mit frischen Fällen die größten Prozentzahlen der nicht weiter beobachteten Patienten, die Gruppe mit wiederholtem Ausbruch die kleinsten, obwohl der Unterschied nicht groß ist. In den einzelnen Gruppen hat etwa ein Drittel der Patienten sich jeder Kontrolle entzogen. Die übrigen Patienten sind alle wenige Monate bis 9 Jahre in Beobachtung geblieben.

Aus Tabelle S. 141 ist zu ersehen, daß 156 Patienten nur ein halbes Jahr oder weniger, 208 $^1/_2$—3 Jahre und 551 3—9 Jahre in Beobachtung gewesen sind. Diese letzte Gruppe ist von speziellem Interesse bei der Beurteilung des Verhältnisses zwischen Rückfällen und nichtrezidivierenden Fällen, denn praktisch ist wohl damit zu rechnen, daß Patienten, welche in den ersten 3 Jahren nach der Behandlung keine ansteckenden Rückfälle dargeboten haben, auch später keine solchen gezeigt haben dürften.

Die Resultate der Behandlung.

Von den 551 durch mehr als 3 Jahre beobachteten Patienten sind 323 (59%) vollständig ohne syphilitische Symptome geblieben.

1.	Primärinduration; WaR.: ÷	ohne Rezidive	65 = 86%	von	76
2.	Primärinduration; WaR.: unbekannt	„ „	9 = 82%	„	11
3.	Primärinduration; WaR.: +	„ „	52 = 62%	„	84
4.	Primärinduration; Roseola	„ „	27 = 71%	„	38
5.	1. Eruption (zum Teil vernachlässigt)	„ „	23 = 61%	„	38
6.	1. Eruption + Rezidiv (unbehandelt)	„ „	4 = 40%	„	10
7.	Rezidiv (unbehandelt)	„ „	89 = 47%	„	190
8.	Rezidiv (früher behandelt)	„ „	28 = 47%	„	59
9.	„Tertiäre“ Erscheinungen	„ „	13 = 54%	„	24
10.	Syphilis congenita	„ „	13 = 62%	„	21
			323 = 59%	von	551



Beobachtungszeit im Jahre:	Geschlecht	0—1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3	3 1/2	4	4 1/2	5	5 1/2	6	6 1/2	7	7 1/2	8 u. 9	Zusammen
Primärinduration WaR.: ÷	M	29	15	3	7	1	13	5	22	7	8	2	9	2				123
	F	4	3	2		2	3		3		1				1			19
	K																	0
Primärinduration WaR. unbekannt	M	1	1			1	3	4	3	1								14
	F					1												1
	K																	0
Primärinduration WaR. +	M	16	17	3	6	2	9	7	18	4	4	7	5	5	7			110
	F	4	4		1	1	1	1	4	3	2		4		3			28
	K	1																1
Primärinduration Roseola	M	14	2	2	3	2	7	3	9	3	7	1	4					57
	F	1	2	1			1		1	2								8
	K																	0
1. Eruption (z. T. vernachlässigt)	M	6		1	3		6	1	7		7	1	1	1				34
	F	4	1			2	3	3	4		2		2					21
	K																	0
1. Eruption und Rezidiv (unbehandelt)	M	2					4	1		1	1							9
	F	2							1		1		1					5
	K																	0
Rezidiv (unbehandelt)	M	5	8	4	7	3	6	8	9	6	8	3	9	1	1		2	80
	F	37	30	10	5	12	15	20	39	14	27	5	10	2	4			230
	K	1							1									2
Rezidiv (früher behandelt)	M	6		2	1		3	5	3	3	7		3				1	34
	F	9	5	1	7		2	6	11	2	5	3	2	1	2			56
	K																	0
„Tertiäre Erscheinungen“	M	4	5		1		4	2	5	1			1					23
	F	3	4	2	2	1	2	2	1	2	3	1						23
	K																	0
Syphilis congenita	M						1			1		1	2					9
	F	2	2	1				1		1	2							5
	K	5	3		3			4	6		1		1					23
		156	102	32	46	28	83	73	147	51	56	24	54	12	18		3	

Wenn auch die Zahlen in den meisten Gruppen recht klein sind, ist jedoch mit Sicherheit zu ersehen, daß die schönsten Resultate sich bei den frischen Fällen finden.

In 53 Fällen (10%) wurde ein oder mehrmals eine zweideutige WaR. gefunden, wobei nicht selten eine sofort vorgenommene erneuerte Untersuchung ein negatives Resultat ergab.

1. Pirmärinduration; WaR.: ÷	3 = 4%	von	76
2. Primärinduration; WaR.: unbekannt	0 = 0%	„	11
3. Primärinduration; WaR.: +	1 = 1%	„	84
4. Primärinduration; Roseola	0 = 0%	„	38
5. 1. Eruption (zum Teil vernachlässigt)	4 = 11%	„	38
6. 1. Eruption; + Rezidiv	1 = 10%	„	10
7. Rezidiv (unbehandelt)	31 = 16%	„	190
8. Rezidiv (früher behandelt)	8 = 14%	„	59
9. „Tertiäre“ Erscheinungen	1 = 4%	„	24
10. Syphilis congenita	3 = 14%	„	21
	53 = 10%	von	551

Die Zahlen sind zu klein, als daß zuverlässige Schlüsse zu ziehen wären. Man könnte aber hervorheben, daß nur die Patienten, welche erst mit generellen Symptomen in Behandlung kamen, einigermaßen hohe Prozentzahlen ergeben, was darauf deuten würde, daß auch diese sehr schwachen Reaktionen durch die Krankheit hervorgerufen sind, weil man sonst eine gleichmäßigere Verteilung auf die verschiedenen Gruppen erwarten müßte.

31 Patienten (6%) haben eine deutliche positive Seroreaktion (in einigen Fällen wieder spontan schwankend) gegeben.

1. Primärinduration: WaR.: ÷	0 = 0%	von	76
2. Primärinduration; WaR.: unbekannt	1 = 10%	„	11
3. Primärinduration; WaR. +	4 = 5%	„	84
4. Primärinduration; Roseola	0 = 0%	„	38
5. 1. Eruption (zum Teil vernachlässigt)	1 = 3%	„	38
6. 1. Eruption; + Rezidiv	0 = 0%	„	10
7. Rezidiv (unbehandelt)	14 = 7%	„	190
8. Rezidiv (früher behandelt)	5 = 9%	„	59
9. „Tertiäre“ Erscheinungen	2 = 8%	„	24
10. Syphilis congenita	4 = 19%	„	21
	31 = 6%	von	551

Die kongenitale Syphilis zeigt hier eine recht hohe Zahl, was nicht weiter verwunderlich ist, wenn man sich erinnert, wie außerordentlich schwierig es ist, eine positive WaR. bei Kindern mit Syphilis congenita definitiv zum Schwinden zu bringen.

Syphilitische Spätformen haben 111 (und 31 wahrscheinliche Reinfektionen) Patienten dargeboten:



1. Primärinduration; WaR.: ÷ . . .	4	(+5) =	5%	(zus. 12%)	von	76
2. Primärinduration; WaR.: unbekannt	0	(+1) =	0%	(zus. 10%)	„	11
3. Primärinduration; WaR.: + . . .	14	(+11) =	18%	(zus. 30%)	„	84
4. Primärinduration; Roseola	6	(+4) =	16%	(zus. 26%)	„	38
5. 1. Eruption (z. T. vernachlässigt) .	6	(+4) =	16%	(zus. 26%)	„	38
6. 1. Eruption + Rezidiv	5	=	50%	(zus. 28%)	„	10
7. Rezidiv (unbehandelt)	49	(+5) =	26%	(zus. 32%)	„	190
8. Rezidiv (früher behandelt)	18	(+1) =	31%		„	59
9. „Tertiäre" Erscheinungen	7	=	29%		„	24
10. Syphilis congenita	2	=	10%		„	21
	111	(+ 31) =	20%	(zus. 26%)	von	551

Die Gruppe mit ganz frischen Fällen zeigt eine bedeutend niedrigere Prozentzahl als die Fälle mit schon positiver WaR., was die Annahme einer besonders guten Prognose für die Frühfälle stützen könnte. Wenn man alle Patienten, die keine Roseola bekommen haben (Gruppe 1—3) in einer Gruppe als „primäre Syphilis" und Gruppe 4—7 als „sekundäre Syphilis" zusammenfaßt, erhält man folgende Prozentzahlen:

Primäre Syphilis:	18 (+ 17) =	11%	(im ganzen 21%)	von	171
Sekundäre Syphilis:	66 (+ 13) =	24%	(im ganzen 29%)	von	276
	84 (+ 30) =	19%	(im ganzen 20%)	von	447

Eine nicht geringe Zahl von den als „Rezidive" angeführten Fällen ist zum mindesten zweifelhaft. Teils finden sich wiederholt im Journale die syphilitischen Symptome mit einem Fragezeichen versehen, teils war es dem Arzt öfters nicht möglich, die Diagnose mit Sicherheit zu stellen.

So fanden sich in den Krankengeschichten Bemerkungen wie: „Die Patientin stellt sich mit papulären Syphiliden vor, die durch Teer verdeckt sind", oder: „an der rechten Mandel eine graue Verfärbung, WaR.: ÷". Zur Sicherheit sind aber alle Fälle als Rezidive in folgende Tabelle aufgenommen, die im Journale als solche bezeichnet sind.

Von 364 Patienten, welche weniger als 3 Jahre in Beobachtung waren, haben 108 folgende Symptome dargeboten:

	Im ganzen	Ansteckende Symptome	Ein syphilitisches Kind	Zweideutige WaR.	Positive WaR.	„Tertiäre" Erscheinungen	Nervöse Symptome
1. Primärinduration; WaR.: ÷ . .	66	7	1	1			
2. Primärinduration; WaR.: unbek. .	4						
3. Primärinduration; WaR.: + . .	55	7			3		
4. Primärinduration; Roseola . . .	27	4		2			1
5. 1. Eruption: z. T. vernachlässigt .	17	4		1			
6. 1. Eruption: + Rezidiv	4	1					
7. Rezidiv (unbehandelt)	122	24		13	8	3	1
8. Rezidiv (früher behandelt) . . .	31	4	1	9		1	
9. „Tertiäre" Erscheinungen . . .	22			1	1	1	2
10. Syphilis congenita	16			3	3	1	
	364	51	2	30	15	6	4



Werden alle Rückfälle zusammengefaßt, so erhält man 304 Rezidive, welche sich folgendermaßen verteilen:

	Ansteckende Symptome	Syphilitisches Kind	Zweideutige WaR.	Positive WaR.	„Tertiäre" Erscheinungen	Nervöse Symptome
1. Primärinduration; WaR.: ÷ . .	11	1	4			
2. Primärinduration; WaR.: unbek.				1		
3. Primärinduration; WaR.: + . .	17		3	7	4	
4. Primärinduration; Roseola . . .	8		2		2	1
5. 1. Eruption z. T. vernachlässigt	8		5	1	2	
6. 1. Eruption + Rezidiv	6		1			
7. Rezidiv (unbehandelt)	56	8	44	22	10	3
8. Rezidiv (früher behandelt) . . .	15	3	17	5	5	1
9. „Tertiäre" Erscheinungen . . .			2	3	4	6
10. Syphilis congenita			6	7	2	1
	121	12	84	46	29	12

Da Gruppe 7 und 8 zeigen in sämtlichen Kolonnen die größte Zahl von Rezidiven, während bei den frischen Fällen nur die infektiösen Symptome besonders hervortreten.

In folgender Tabelle sind die Rezidive nach dem Zeitpunkte des Auftretens nach der ersten Behandlung angeordnet:

0 — $^1/_2$ Jahr	147	Rezidive, wovon	62	mit ansteckenden Symptomen
$^1/_2$ — 1 „	41	„ „	12	„ „ „
1 — $1^1/_2$ „	34	„ „	16	„ „ „
$1^1/_2$ — 2 Jahre	12	„ „	7	„ „ „
2 — $2^1/_2$ „	18	„ „	7	„ „ „
$2^1/_2$ — 3 „	10	„ „	1	„ „ „
3 — $3^1/_2$ „	9	„ „	4	„ „ „
$3^1/_2$ — 4 „	7			
4 — $4^1/_2$ „	12			
$4^1/_2$ — 5 „	6			
5 — $5^1/_2$ „	2			
$5^1/_2$ — 6 „	3			
6 — $6^1/_2$ „	1			
$6^1/_2$ — 7 „	1			
7 — $7^1/_2$ „	1			
	304	Rezidive, wovon	109	mit ansteckenden Symptomen.

86% von sämtlichen Rückfällen wurden in den ersten 3 Jahren konstatiert; alle ansteckenden Symptome sind im Verlaufe von $3^1/_2$ Jahren nach der ersten Behandlung aufgetreten — ja, in den ersten anderthalb Jahren sind fünf Sechstel dieser Symptome angehäuft.

Von 334 Fällen mit frischer, unbehandelter Syphilis, die mit wenigstens 2 Salvarsaneinspritzungen und mehr als 30 Inunktionen (oder



einer entsprechenden Zahl von Quecksilberinjektionen) behandelt werden und dann unbehandelt blieben, haben 149 während einer 3 bis 9 Jahre dauernden Beobachtungszeit keine syphilitischen Symptome dargeboten, während 185 die aus folgender Tabelle ersichtlichen Symptome bekamen:

Nr.		Beobachtungszeit an Jahren	Ansteckende Rezidive	Syphilitisches Kind	Zweideutige WaR.	Positive WaR.	„Tertiäre" Symptome	Nervöse Symptome	Wahrscheinliche Reinfektion	Im ganzen
1	Primärinduration WaR.: ÷	1	4	1	2	1			6	18
		2	1						2	
		3—9	1							
2	Primärinduration WaR.: unbekannt	1								2
		2							1	
		3—9							1	
3	Primärinduration WaR.: +	1	7			3			3	34
		2	2			1			2	
		3—9	2		3	2			9	
4	Primärinduration Roseola	1	4		1			1	2	12
		2	1						1	
		3—9			1				1	
5	1. Eruption; z. T. vernachlässigt	1	6		2	1				15
		2	1							
		3—9				1			4	
6	1. Eruption + Rezidiv	1	2			1				4
		2	1							
		3—9								
7	Rezidiv unbehandelt	1	24	1	19	11	1		1	100
		2	7	1	5		1	1	1	
		3—9	4	2	14	3		1	3	
			67	5	47	24	2	3	37	185

45% hatten keine syphilitischen Symptome, 20% bekamen ansteckende Symptome, von welchen die Hälfte sich noch in der Gruppe der unbehandelten, wenigstens 3—4 Monate alten Syphilis findet. Sofern man Reinfektionen ausschließt, und diese Fälle als echte Rezidive auffaßt, steigt die Prozentzahl für diese Gruppe auf 31.

Durch eine Zusammenzählung derjenigen Fälle, die sich der weiteren Behandlung entzogen haben und von denen man annehmen muß, daß wenigstens ein Teil ausblieb, weil er keine Erscheinungen hatte, mit den durch kürzere oder längere Zeit als rezidivfrei beobachteten Fällen, wird man zwar ein zu günstiges Resultat erhalten, doch bildet die Zuzählung der zweifelhaften Rezidive und der Reininfektionen ein

Gegengewicht, so daß die so berechneten Prozentzahlen vermutlich besser mit der Wirklichkeit übereinstimmen werden als die zweifellos zu schlechten Resultate, die aus einer ausschließlichen Bearbeitung der Gruppe von durch mehr als 3 Jahre beobachteten Patienten hervorgehen würde. Innerhalb der einzelnen Gruppen wird man auf dieser Grundlage folgende Zahlen erhalten:

1.	Primärinduration; WaR.: ÷	zeigt	88%	ohne	Rezidiv
2.	Primärinduration: WaR. unbekannt	„	89%	„	„
3.	Primärinduration; WaR.: +	„	78%	„	„
4.	Primärinduration; Roseola	„	81%	„	„
5.	1. Eruption (zum Teil vernachlässigt)	„	77%	„	„
6.	1. Eruption; + Rezidiv	„	67%	„	„
7.	Rezidiv (unbehandelt)	„	69%	„	„
8.	Rezidiv (früher behandelt)	„	62%	„	„
9.	„Tertiäre“ Erscheinungen	„	76%	„	„
10.	Syphilis congenita	„	67%	„	„

Aus diesem Schema geht hervor, daß die Gruppen 1—3 (primäre Syphilis) ein Rezidivprozent von 15; die Gruppen 4—6 (frische sekundäre Syphilis) von 25 haben. Diese Zahlen sind ein wenig größer als die aus den Arbeiten Gennerichs und Scholtz' hervorgehenden, entsprechen aber ganz gut den ursprünglich von Scholtz angegebenen Prozentzahlen: 15 bei primärer, 20 bei sekundärer Syphilis. Auch die Behandlungsintensität für den größten Teil meines Materials kann am besten mit der von Scholtz angegebenen verglichen werden, während die Behandlung Gennerichs speziell für die nicht ganz frischen Fälle bedeutend stärker ist.

Der Einfluß der Intensität der Salvarsanbehandlung auf die Häufigkeit der Rezidive.

Ich habe in nachstehenden zwei Schemata die unzweideutigen, klinischen Rezidive und die durch 3 Jahre symptomfreien Patienten zusammengestellt. Im ersten Schema sind die Fälle nach der Dosis des Salvarsans der stärksten intravenösen Injektion pro Kilogramm Körpergewicht geordnet, da bei den meisten Patienten die Relation zwischen den einzelnen Injektionen einigermaßen konstant ist. Im zweiten Schema sind die Fälle nach der Gesamtdosis pro Kilogramm Körpergewicht geordnet.

Aus der nachfolgenden Zusammenstellung ist nur zu ersehen, daß sowohl die rezidivfreien als die rezidivierten Fälle ihr Maximum innerhalb derselben Dosierung haben. Es zeigt dies wohl, daß Patient und Krankheit eine größere Rolle spielen, als die bei dem vorliegenden Materiale verhältnismäßig kleinen Unterschiede der Dosierung.



A. Nach der stärksten intravenösen Salvarsaninjektion geordnet:

Milligramm pr. kg Körpergewicht	2—3		3—4		4—5		5—6		6—7		7—8		8—9		9—10		10—11	
Rezidive	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷
1. Primärinduration WaR.: ÷						2	1	6	3	18	2	13	1	7	1	1		
2. Primärinduration WaR.: unbekannt							1	1		3		2		1			1	
3. Primärinduration WaR.: +					1		4	7	10	17	5	16	2	6	1	1		
4. Primärinduration Wa.R: Roseola							3	4	2	11	3	7		1		2		1
5. 1. Eruption: z. T. vernachlässigt									1	8	3	5	3	7	1	1		
6. 1. Eruption + Rezidiv							1	1	3		1			1				
7. Rezidiv: (unbehandelt)	1			2	1	3	6	12	15	29	22	14	16	11	6	3	3	
8. Rezidiv: (früher behandelt)				1	1		4	1	5	10	1	3	1	2	3	1		1
9. „Tertiäre Erscheinungen“			1			1	2	1	1	3	1			2				1
10. Syphilis congenita									1	3	1	1			1			1
	1		1	3	3	6	22	33	41	102	39	61	23	38	13	9	4	4

B. Nach der Gesamtdosis von Salvarsan geordnet:

Zentigramm pr. kg Körpergewicht	0—0,5		0,5—1		1—1,5		1,5—2		2—2,5		2,5—3		3—3,5		3,5—4		4—4,5	
Rezidive	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷	+	÷
1. Primärinduration WaR.: ÷					1	20	7	25		3								
2. Primärinduration WaR.: unbekannt					1	3		5		1								
3. Primärinduration WaR.: +	1				5	12	15	29	1	5		1	2					
4. Primärinduration WaR.: Roseola			1	1	3	5	5	17		1		1	1	1				
5. 1. Eruption: z. T. vernachlässigt						4	6	7	1	6		1						
6. 1. Eruption + Rezidiv					2	2	3	1										
7. Rezidiv: (unbehandelt)			2	1	10	24	40	34	18	11	2	5	1					
8. Rezidiv: früher behandelt	1		2		5	3	6	14	2	1	1				1			
9. „Tertiäre Erscheinungen“					2	1	1	1	1	4			1	1				1
10. Syphilis congenita				1	1	1	1	1		3	2	3	1	1	1			
	2		5	3	30	75	84	134	23	35	5	11	6	3	2			1

Für die Überlassung des Materials spreche ich Herrn Dr. **Jersild** und Herrn Prof. Dr. **Rasch** meinen besten Dank aus.

Literatur.

[1]) **Arning**, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 39. — [2]) **Géronne** u. **Gutmann**, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 48. — [3]) **Jordan**, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1911, Nr. 4. — [4]) **Klingmüller**, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 41. — [5]) **Löwenberg**, Med. Klinik 1911, Nr. 19. — [6]) **Schindler**, Berl.



klin. Wochenschr. 1911, Nr. 36. — [7]) Ettinger, Thèse de Paris 1912. — [8]) Fabry u. Jerzycki, Med. Klinik 1912, Nr. 5. — [9]) Favento, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 42. — [10]) Gibbard, Harrison u. Cane, Lancet 1912, p. 4642; Brit. journ. of dermatol. 1913, p. 318; Brit. journ. of med. **2**, 953. 1912. — [11]) Kannengießer, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 21—22. — [12]) Oppenheim, Med. Klinik 1912, Nr. 24. — [13]) Rasch, Hospitalstidende 1912, Nr. 36. — [14]) Rissom, Med. Klinik 1912, Nr. 11. — [15]) Voss, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 10. — [16]) Almkvist, Dermatol. Wochenschr. **56**. 1913. — [17]) Berger, Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 15. — [18]) Hoffmann, E., Fortschritte in der Erkennung usw. Bonn 1913. — [19]) Lier, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 46. — [20]) Müller, H., Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 1 und 1913, Nr. 8. — [21]) Scott, Brit. med. journ. 1913, p. 1344. — [22]) Boas, Hospitalstidende 1914, Nr. 24—25. — [23]) Dreyfus, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10. — [24]) Fuchs, Dermatol. Wochenschr. 1914, Nr. 28. — [25]) Klausner, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 15. — [26]) Müllern-Aspegren, Svenska Läkaretid 1914, Nr. 6. — [27]) Odstrcil, Ref. Dermatol. Zentralbl. **18**. — [28]) Saphier, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 29. — [29]) Scholtz u. Riebes, Dermatol. Wochenschr. 1912, Nr. 24; Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 30 u. 1914, Nr. 17. — [30]) Seger, Prag. med. Wochenschr. 1914, Nr. 26. — [31]) Coustas, Medical Record 1915. **88**. — [32]) Nägeli, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1915, Nr. 2. — [33]) Sachs, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 1915. — [34]) Ullmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **119**. 1915. — [35]) Altmann, Dermatol. Zeitschr. 1916, Nr. 5. — [36]) Freund, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 52 u. 1916, Nr. 2. — [37]) Gennerich, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10 u. 1916, Nr. 35. — [38]) Perutz, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 51. — [39]) Rhodin, Dermatol. Wochenschr. 1916, Nr. 12. — [40]) Treupel, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 29. — [41]) Åhman, Hygiea 1917, Nr. 10. — [42]) Frühwald, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 37. — [43]) Hecht, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **119** u. Juni 1918.

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

ORIGINALIEN

136. BAND. HEFT 2
MIT 38 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 7. NOVEMBER 1921)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1921

Preis M. 52.—



Das **„Archiv für Dermatologie und Syphilis“**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 6 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 60 Sonderabdrucke seiner Arbeit unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24
Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch - Berlin
Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C
Postscheck-Konto für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, für alle übrigen Zahlungen Berlin Nr. 11100 Julius Springer.

136. Band **Inhaltsverzeichnis** 2. Heft

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses auf S. IV!



Die Dermatoskopie.

IV. Mitteilung.

Von

Dr. **Johann Saphier.**

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu München. [Direktor: Prof. Dr. Leo Ritter v. Zumbusch].)

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Mai 1921.)

Im Lauf der weiteren Untersuchungen konnten die meisten bisherigen Befunde bestätigt und neue erhoben werden. Wie bisher, kam mir auch weiter die Firma Zeiß in Jena entgegen, vor allem Herr Prof. Siedentopf, dem ich für seine Ratschläge und Winke zu Dank verpflichtet bin. Ein großer technischer Fortschritt ist zu verzeichnen, der es mir ermöglicht hat, bei äußerst intensiver Beleuchtung zu arbeiten. Seit Herbst 1920 bediene ich mich der Beleuchtungsvorrichtung nach Dr. Ehlers (Zeißwerk in Jena). Sie besteht aus einer Metallfadenlampe von 1,0 Amp. 6 V 8 K, deren Licht von einem Linsensystem mit großer Öffnung aufgefangen und durch eine weitere vorgesetzte Linse auf einen kleinen Fleck konzentriert wird. Der ganze Apparat ist mittels eines Griffs vorne am Porrotubus angebracht, so daß die Lichtstrahlen unter einem etwas größeren Winkel als bei den bisherigen Beleuchtungsvorrichtungen auf das Gesichtsfeld fallen. Der Apparat ist am Griff verschiebbar; durch die Ver-

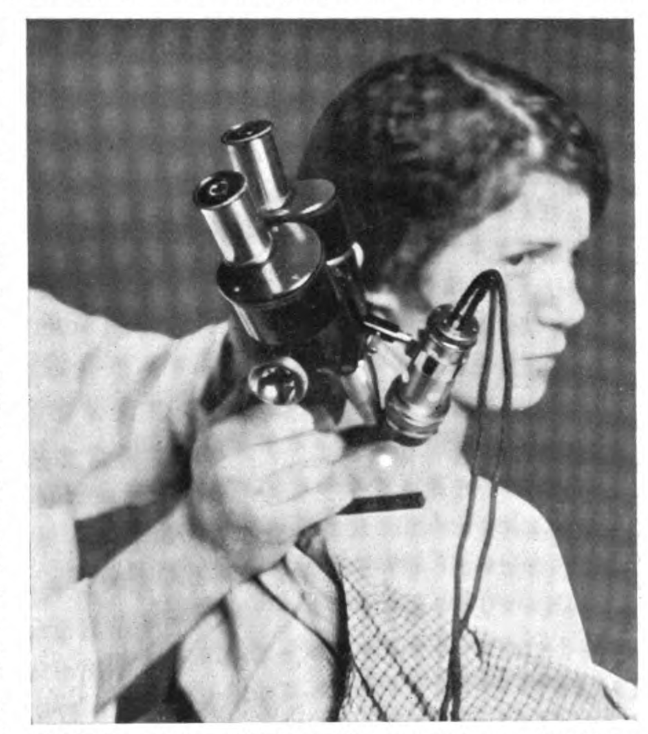


Abb. 1. Dermatoskop mit d. Beleuchtungsvorrichtung nach Dr. Ehlers.



schiebung (in der Längsachse) bekommt man entweder ein mehr konzentriertes, intensiveres oder zerstreutes, schwächeres Licht. Selbstverständlich kann die Lichtstärke auch am Widerstand je nach Bedarf reguliert werden. Die Abb. 1 zeigt die Vorrichtung; der helle Lichtfleck ist hier sehr schön und deutlich zu sehen.

Wie eingangs erwähnt, wurden die meisten bisher erhobenen Befunde nachkontrolliert, und zwar mit der neuen Beleuchtungsvorrichtung. Ich konnte auch zum erstenmal die von Weiss erwähnten und abgebildeten Papillen am Nagelfalz deutlich unterscheiden, welche ihre Sichtbarkeit den Schlagschatten verdanken und nur bei sehr intensiver Beleuchtung zum Vorschein kommen. Hier muß ich meine in der zweiten Mitteilung geäußerte Annahme, daß die 100fache Vergrößerung die äußerste Grenze darstellen dürfte, insofern berichtigen, als ich mit der neuen Beleuchtungsvorrichtung imstande war, die 172fache Vergrößerung zu benutzen, und zwar bei recht günstigem Auflösungsvermögen und realtiv wenig eingeschränkter Tiefeneinsicht. So sind die Papillen und die Schweißporen in der Abb. 2 und 3 nach 172- bzw. 112facher Vergrößerung gezeichnet.

In der Literatur erscheinen in der letzten Zeit ab und zu Arbeiten über hautmikroskopische Befunde bei verschiedenen Hautaffektionen — auffallenderweise fast ausschließlich von Internisten —, worauf ich noch zu sprechen kommen werde. Vorläufig nur einige Bemerkungen zum Aufsatz von Parrisius (Med. u. Nervenklinik Tübingen, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8): „Beobachtungen der Schweißdrüsenausführungsgänge mit dem Capillarmikroskop". Parrisius beobachtete die Schweißporen bloß am Nagelfalz, wo „die Hautpapillen von ihrer senkrechten Lage in die wagrechte übergehen. Hieraus erklärt sich, daß wir am Nagelfalz die Schweißdrüsenausführungsgänge auf eine längere Strecke verfolgen können, während dies an anderen Hautstellen nicht gelingt, da man ja hier senkrecht auf die Mündung der Schweißdrüsenausführungsgänge sieht." Es stimmt schon, daß die Schweißporen am Nagelfalz häufig sehr leicht zu sehen sind, jedoch sind sie hier im Vergleich zu den Schweißporen an den Fingerbeeren sehr spärlich und bezüglich ihrer Form bei weitem nicht so charakteristisch, wie ich es bereits in der I. Mitteilung betont habe und wie es die Abbildungen der III. und IV. Mitteilung zeigen (siehe auch der Bericht des Münch. ärztl. Vereins vom 17. XI. 1920). In der I. Mitteilung war ich nicht ganz im klaren, was die Sichtbarkeit der Schweißgänge bedinge: die Hornschicht, die verbreiterte Körnerschicht oder die den Gang ausfüllende Wassersäule. Parrisius konnte durch Adrenalininjektionen — Menge und Injektionsstelle sind nicht angegeben — die vorher durch Wärme erzeugte Vergrößerung der Schweißblasen coupieren, „ja es können die Gänge hierbei sogar wieder unsichtbar werden". Hiermit wäre es anzunehmen, daß die Sichtbarkeit der Schweißgänge vom Schweißinhalt abhängig ist. Es fehlt mir darüber eigene Erfahrung; allerdings fiel mir oft bei stundenlangem Beobachten der Schweißspiralen der Fingerbeeren nie ihr Verschwinden bzw. ihr Wiederauftreten auf. Daher neigte ich eben zur Ansicht, daß die Sicht-

barkeit der Spiralen durch die verbreiterte Körnerschicht bedingt sei, die bekanntlich am stärksten lichtbrechend ist.

Im Laufe des vergangenen Jahres hatte ich Gelegenheit, einige Fälle von Sklerodermie (Sklerodaktylie) zu beobachten, darunter drei in ziemlich vorgeschrittenem Stadium mit Contracturen und Pseudoankylosen. Die Abbildung (Abb. 4) ist nach dem Befund gezeichnet, der auf der Streckseite des rechten Unterarmes in seinem distalen Drittel erhoben wurde. Gelegentlich meiner Demonstration in der Wiener dermatologischen Gesellschaft am 21. VI. 1917 (s. I. Mitteilung) wies ich auf die palisadenartig zusammengedrängten Papillen und das eigenartig inter- bzw. circumpapillär angeordnete Pigment hin. Dieser Befund kommt in der Abbildung sehr deutlich zum Ausdruck. Das vorherrschende Merkmal stellen eben die palisadenartig zusammengedrängten Papillen dar, die in der überwiegenden Zahl den gleichen Durchmesser haben, in der Regel kreisrund, selten polygonal (in der Peripherie abgeflacht) sind und sehr häufig in der Mitte eine zarte Gefäßschlinge aufweisen. Die Pa-



Abb. 2. Papillen nach 172facher Vergrößerung.

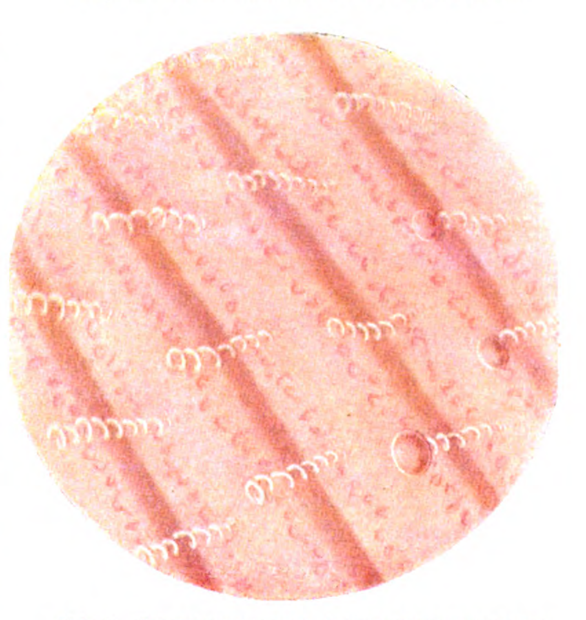


Abb. 3. Schweißporen nach 112facher Vergrößerung.

pillen erscheinen plumper und bedeutend zahlreicher, als es dieser Stelle entsprechen würde. Der Eindruck der Papillenvermehrung dürfte auf die Zusammendrängung der Papillen und die Verschmälerung der Interpapillarräume zurückzuführen sein. Die Papillen sind voneinander durch mehr oder minder zahlreiche Pigmentanhäufungen getrennt, wodurch sie noch deutlicher zum Vorschein kommen. Im oberen Teil der Abbildung ist ein breiter Streifen von intensiverer Pigmentanhäufung zu sehen, während im unteren Teil das Pigment weniger dicht ist. Die Pigmentverteilung entspricht auch hier den in der II. Mitteilung beschriebenen Befunden. Diese Befunde haben mich in der Ansicht bestärkt, daß die Pigmentverteilung von der Kompaktheit des Bindegewebes abhängt, welches unmittelbar den Reteleisten anliegt, wie ich es in der II. Mitteilung (in der Fußnote) vermerkt habe. Im unteren Teil der Abbildung sieht man einige weiße unscharf begrenzte Flecke, die ungefähr doppelt bis 4fach so groß sind wie eine mittelgroße Papille. Es handelt sich hier um Atrophien bzw. posttraumatische Narben, die völlig gefäß- und pigmentlos sind. Haare und Haarfollikel sind nirgends zu sehen; sie waren auch in diesem Fall äußerst spärlich und bloß rudimentär.

Die Abbildung des Molluscum-contagiosum-Knötchens (Abb. 5) entspricht vollständig der kurzen Beschreibung in der I. Mitteilung. Man sieht die wuchernden Epidermismassen, die aus rundlichen hellgelben Schollen bestehen; ihre mittleren Partien sind infolge des gegenseitigen Drucks abgeflacht. In der Umgebung der kleinsten Knötchen sieht man die auseinandergedrängten, in der Regel erweiterten Gefäße. In größeren Knötchen sind die Gefäßveränderungen noch intensiver. Wie die Abbildung zeigt, kommt es oft zur enormen Gefäßerweiterung, die u. U. mit Stauung verbunden ist. Diese Gefäßveränderung und das Bild der Wucherungen selbst sind durch den histologischen Bau bedingt. „Zuerst wird ein einzelner runder Buckel ziemlich senkrecht nach unten getrieben und an dieser Stelle der Papillarkörper abgeflacht, resp. eine Papille zur Seite geschoben und verschmälert. Dasselbe geschieht an einigen benachbarten Stellen, und die Buckel konfluieren . . ." „Die bindegewebigen Septen, welche man häufig — aber durchaus nicht immer — zwischen den äußeren Protuberanzen der Geschwulst findet, entsprechen nur ausnahmsweise früheren Papillen . . ." (Unnas Histopathologie). In den Septen sieht man eben die Gefäße des subpapillären Netzes bzw. die noch erhaltenen Papillargefäße. Dieses Bild ist sehr charakteristisch und wurde bisher bei anderen epithelialen Wucherungen von mir nicht beobachtet.

Im folgenden möchte ich noch kurz über einen Fall von Druckatrophie berichten, bei dem dermatoskopisch leicht zu unterscheiden war, daß hier vor allem die Papillarschicht zum Schwund gebracht wurde. Es handelte sich um eine 20jäh-



rige Patientin, die in der Klinik wegen Lues und Gonorrhöe in Behandlung war. Bei der klinischen Untersuchung der Hautdecke fiel folgende Veränderung auf: Vorne zu beiden Seiten des Nabels im Hypogastrium fanden sich zwei zum Teil konfluierende, ungefähr handflächengroße, livid-bräunlich gefärbte Herde mit unregelmäßigen Rändern, etwas unter dem Niveau der Umgebung. Hinten an der korrespondierenden Stelle fand sich in der Gegend der Lumbalwirbel ein ähnlicher Herd in Form eines hohen, spitzen Dreiecks; die Farbe war hier etwas mehr livid, die bräunliche Komponente war weniger deutlich. Dieser Herd lag tiefer unter dem Niveau der Haut als der vordere. Auf Glasdruck ein mäßiges Abblassen. — Es handelte sich hier um einwandfreie Druckatrophien; die Patientin gab zu, mehr als 4 Jahre lang fast ununterbrochen ein enges, hohes Mieder getragen zu haben. Unter dem Dermatoskop war sowohl vorne als auch hinten fast völliger Schwund der Papillargefäße festzustellen. Dagegen war das subpapilläre Gefäßnetz im Gegensatz zur normalen Umgebung sehr deutlich zu sehen. Während in der letzteren die Papillarschlingen, besonders nach mechanischer Reizung (mit einem Xylol-Gazetupfer), sehr deutlich zum Vorschein gebracht werden konnten, gelang dies in den atrophischen Stellen nicht. Das subpapilläre Netz der atrophischen Herde schien aus etwas erweiterten Gefäßbalken zu bestehen. Die Grenze zwischen der normalen und atrophischen Stelle konnte unter dem Dermatoskop haarscharf angegeben werden. Vorne war stellenweise eine Pigmenthypertrophie



Abb. 4. Sklerodermie (nach 60facher Vergrößerung).

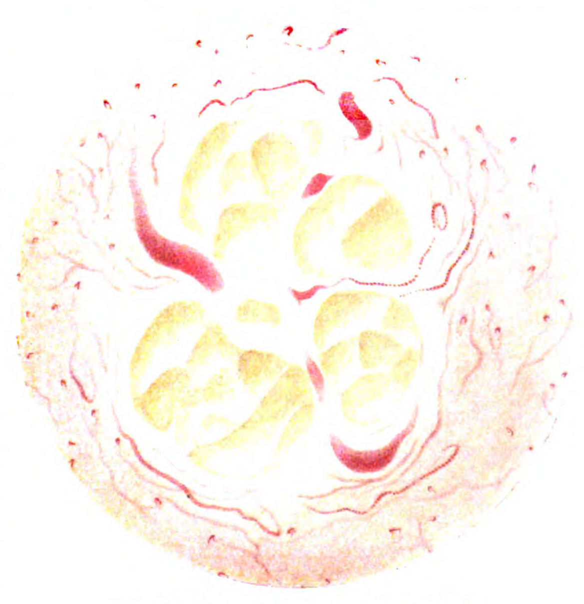


Abb. 5. Molluscum contagiosum (60 : 1).

ohne irgendwelche charakteristische Anordnung zu beobachten, hinten sah man kein Pigment.

Es konnte hier also dermatoskopisch der Schwund der Papillarschicht mit voller Sicherheit festgestellt werden, und zwar vor allem mit Rücksicht auf die Unsichtbarkeit der Papillargefäße. Inwiefern auch das subpapilläre Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wurde, entzieht sich unserer Beurteilung. Die leichte Gefäßerweiterung dürfte jedenfalls für seine Beteiligung an diesem Prozeß sprechen.

In der Literatur sind bis jetzt Berichte über systematische dermatoskopische Untersuchungen noch nicht veröffentlicht worden. In der recht beträchtlichen Anzahl von Arbeiten, die seitens der Internisten vorliegen, werden außer den capillaroskopischen ab und zu auch dermatoskopische Befunde gebracht, wie bereits vorher erwähnt wurde.

In seiner Arbeit über „Anatomische und klinische Beobachtungen mit dem Hautcapillarmikroskop" beschreibt Niekau einen Fall von „schwerer Raynaudscher Krankheit, die mit Sklerodermie verbunden war" (Dtsch. Arch. f. klin. Med. 132, 328; 1920). Seine Beschreibung, besonders die der Abb. 41, deckt sich bis auf den Gefäßmangel fast vollständig mit meinem Befund. Unklar sind bloß einige Bemerkungen und Deutungen. Im allgemeinen fassen wir die Sklerodermie bzw. Sklerodaktylie (um die es sich sowohl in seinem Falle als auch in meinen Fällen handelt), als einen Morbus sui generis auf, dem der Symptomenkomplex der Raynaudschen Krankheit vorausgehen oder unter Umständen nach dessen Auftreten noch persistieren kann, wodurch manchmal differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen können. Im Fall Niekaus ist die Diagnose „Sklerodermie" über jeden Zweifel erhaben, wie es der kurzen Beschreibung zu entnehmen ist. Daher gehen auch meines Erachtens seine Erörterungen von einem nicht ganz richtigen Gesichtspunkt aus. Die Gefäßveränderungen in einer ausgesprochenen Sklerodermie sind, ganz gleich, ob primär oder sekundär, rein anatomischer Natur. Parallel mit der Wucherung des kollagenen Bindegewebes geht die Atrophie der Gefäße einher. Am Schluß der Beschreibung der vorher erwähnten Abbildung sagt Niekau: „Unser Befund kann also als Gefäßkrampf gedeutet werden, wie er ja als Sympathicusreizung anzunehmen ist." Wäre es wirklich der Fall, dann könnte man leicht auf mechanischem, chemischem oder pharmakologischem Wege die unsichtbaren Gefäße zum Vorschein bringen, was hier leider nicht geschehen ist. — Auch der Absatz über den „Vitiligofleck auf der Streckseite des linken Zeigefingergrundgelenks" (zu Abb. 40) ist nicht ganz klar. Vielleicht handelt es sich hier eher um einen atrophischen Herd mit spärlich erhaltenen Gefäßen. — In der Zusammenfassung heißt es bloß: „Bei der Raynaudschen Krankheit ist an den



erkrankten Stellen Gefäßarmut erkennbar, teils wegen Gefäßmangel, teils wegen Gefäßkrampf."

M. Genck bringt (in der Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 40) eine Mitteilung: „Die Erkennung der Krätzenmilben durch Hautmikroskop" (vgl. mein Referat im offiziellen Protokoll der k. k. Gesellschaft in Wien vom 15. VI. 1917). Hierzu möchte ich bemerken, daß ich nicht so selten in klinisch einwandfreien Fällen unter dem Dermatoskop keine Gänge finden konnte, von Milben gar nicht zu reden. Der einzige Vorteil der dermatoskopischen Untersuchungen auf Krätze besteht darin, daß dank des Hautmikroskops der allerdings unblutige Eingriff der Abtragung von verdächtigen Stellen zwecks Untersuchung unter dem Mikroskop erspart bleiben kann.

Größeres Interesse verdienen die Arbeiten Schurs, besonders die über „Haut und Hautcapillaren im mikroskopischen Bilde" (Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. 5, H. 4/6; 1920). Er beschäftigt sich hier ziemlich viel mit Hauterkrankungen und bringt Befunde und Deutungen, die teils mit meinen Befunden übereinstimmen, teils jedoch ziemlich große Unterschiede aufweisen. Daher dürfte eine kurze Besprechung dieser Arbeit gerechtfertigt sein.

Die technischen Einzelheiten sind nur insofern bemerkenswert, als Schur mittels einer Glasplatte anämisierte Objekte zu untersuchen empfiehlt (vgl. Unnas Diaskopie, meine Glasplatte im Dermatoskop, Ges. d. Ä. in Wien 1917)[1]; zweitens ist er mit Querschnitten als anatomischen Vergleichsobjekten nicht immer zufrieden, wogegen ihm die Blaschko-Philippson-Methode (Ablösung der Epidermis von der Cutis) gute Dienste geleistet zu haben scheint. Dazu möchte ich bemerken, daß sich mir Serienschnitte durchweg außerordentlich gut bewährt haben.

Seine Pigmentbefunde decken sich fast vollkommen mit meinen Befunden in der II. Mitteilung. Unter anderem beschreibt er einen dunklen Pigmentfleck am Unterschenkel eines Individuums mit Varicen und abgeheilten Geschwüren. „In einem bräunlichen Felde sind hier zahlreiche lochartige Fensterchen eingetragen, die in ihrer Mitte große Gefäßkonvolute zeigen." Es handelt sich hier also um eine interpapilläre Pigmentanhäufung. Weiter bringt er ein mikroskopisches Bild von einem

[1]) Schur nennt die Aufhellung der Epidermis die „Lombardsche Methode". Es ist wahr, daß sie Lombard bei seiner Untersuchung 1912 angewandt hat. Aber sie ist bereits vor ungefähr 30 Jahren von Unna angewendet worden, was von O. Müller auf dem 32. Internistenkongreß in Dresden sehr richtig betont wurde, und worauf ich in der I. Mitteilung hingewiesen habe. In Presse méd. und Gazz. d. osp. e d. clin. (1921) wird ebenfalls Lombard als Erfinder der Methode gepriesen. Dennoch wurde die Methode zum erstenmal von E. Weiss und der O. Müller - Schule richtig verwertet und von dort aus die ganze Frage ins Rollen gebracht.

Mammapräparat (anscheinend nach der Blaschko-Philippsonschen Methode hergestellt), welches vollkommen dem dermatoskopischen Befund und der Abbildung entspricht, wie ich sie in der II. Mitteilung gebracht habe.

Aus den Befunden über die Haare und die Haarfollikel, besonders aus seinen Schlußfolgerungen wäre vor allem der Unterschied in der männlichen und weiblichen Stirnhaut hervorzuheben, den er auf die stärkere Talgsekretion beim Weibe zurückführt. Meine diesbezüglichen Erfahrungen gehen dahin, daß bloß ein Unterschied zwischen der normalen und seborrhoischen Haut besteht. „Als Zeichen, daß es sich bei diesen Fleckchen (an der Basis der zarten Flaumhaare) um Talg handelt, möchte ich noch hervorheben, daß sich in ganz charakteristischer Weise an diesen Fleckchen Staub fängt, der den Fleckchen auch dann ein charakteristisches Bild verleiht, wenn die Haare fehlen." Unna und mit ihm fast alle Dermatologen halten diesen „Staub" für ein Reduktionsprodukt der mit Talg vermischten obersten Partien der intrafollikulären Hornmassen.

Bezüglich der Pigmentverteilung ist weiter ein Satz bemerkenswert: „Die tiefen Leisten (des Epithels) sind viel stärker pigmentiert als die dünne Bedeckung der Papillen, da das Pigment dort, wie uns nach Kenntnis dieser Bilder Querschnittsbilder lehrten, viel mehr Epithelschichten erfüllt." Das ist ganz richtig, wie es auch der Querschnitt meines Falles von Arsenmelanose bestätigt (Abb. 3 meiner II. Mitteilung). Dagegen zeigt der Querschnitt der Negerhaut (Abb. 2 der II. Mitteilung), daß es nicht immer der Fall sein muß; wenn man sich hier das dermatoskopische Bild rekonstruiert, so bekommt man ebenfalls das Bild der netzförmigen Pigmentverteilung. Die wichtigste Rolle spielt eben die Basalzellschicht als die Hauptbildungsstätte des Pigments, und die ist in den Reteleisten in der Regel viel stärker mit Pigment beladen als in den suprapapillären Teilen. Auf die hypothetische Ursache dieser Verteilung habe ich bereits vorher hingewiesen.

Interessant sind die Angaben Schurs über die anatomischen Verhältnisse der Hautgefäße. Doch darüber fehlt mir eine größere eigene Erfahrung. Es ist noch die von der O. Müller-Schule angekündigte Arbeit über die Topographie der Hautgefäße abzuwarten. Ich habe mich bis jetzt aus rein praktischen Gründen an die alte Bezeichnung der Hauthistologen gehalten und berücksichtige im allgemeinen die Papillargefäße und das subpapilläre Gefäßnetz; das tiefere Gefäßnetz kommt, ganz zarte Hautstellen ausgenommen, in der Regel nicht in Betracht, weil unsere Tiefeneinsicht nicht so weit reicht. Aus diesem Grunde enthalte ich mich auch des Urteils über die Gefäßfunktionen. Die Anatomie und die Physiologie der Gefäße ist vorwiegend das Gebiet der Internisten. Für den Dermatologen kommen nur ganz grobe Ver-

änderungen in Betracht, wie ich es übrigens gleich am Anfang betont habe.

Über die Schweißdrüsenausführungsgänge teilt Schur bloß mit, daß sie an der Vola manus und an der palmaren Seite der Finger sehr leicht „in ihrer typischen Anordnung besonders bei Lupenvergrößerung" zu erkennen seien; am ganzen übrigen Körper wären sie wegen ihrer Unscheinbarkeit kaum zu finden.

„In ihren frischen Eruptionen gibt die Psoriasis ein ungemein charakteristisches Bild. Wir sehen im episkopischen Bilde dicht gedrängt zahlreiche stark gefüllte, große Papillarköpfchen (?). In älteren Efflorescenzen ist wegen der dicken Schuppenschicht, die durch Öl oder Glycerin nur mangelhaft zur Durchsichtigkeit gebracht werden können, ein deutliches Bild kaum zu erzielen. Auf den diagnostischen Wert und den Zusammenhang des episkopischen Bildes mit dem anatomischen Befunde möchte ich hier nicht eingehen und nur in paranthesi hervorheben, daß das episkopische Bild uns für eines der kardinalsten Symptome der Psoriasis, die punktförmigen Blutungen nach Abkratzen der Schuppen, unmittelbares Verständnis verschafft."

Ich glaube, daß hier den Gefäßveränderungen in der dermatoskopischen Diagnostik der Hautkrankheiten vielleicht doch eine zu große Rolle zugemutet wird. So würde ich mich nicht trauen, auf Grund der Gefäßbefunde die Psoriasis vom seborrhoischen Ekzem zu unterscheiden. Ebenso schwer kann man sich vom episkopischen Bilde die punktförmige Blutung (das Tautropfphänomen) erklären, die ihre Entstehung der Verlängerung der Papillen und der Abflachung der suprapapillären Reteschicht verdankt, was mit dem Hautmikroskop kaum festzustellen wäre.

Sehr bemerkenswert sind die Befunde Schurs bei Lichen ruber planus. In Abb. 18 bringt er eine größere Lichenpapel — Durchmesser ca. 5 mm — bei Lupenvergrößerung 1:10. Die Abbildung ist bis zu einem gewissen Grad meiner Abb. 4 in der III. Mitteilung ähnlich. „Gegen eine fast strukturlose lichte Platte (?) von nicht ganz regelmäßigem, rundem Kontur laufen von der Peripherie radiär zahlreiche Papillarschlingen von horizontaler Verlaufsrichtung. Außerdem finden sich auch im Zentrum einige undeutliche Gefäßköpfchen. Der übrige Teil der Papel ist völlig strukturlos. Auch durch Stauung ist in diesem Areal kein Gefäß zur Darstellung zu bringen, und es muß sich infolgedessen hier wohl um einen lokalen Schwund der Papillargefäße respektive der Papillen selbst handeln." Die „fast strukturlose lichte Platte" entspricht der für Lichen planus charakteristischen, von Schur nicht erwähnten Granulosis. Daß hier keine Gefäße zu sehen sind, beruht nicht auf einem lokalen Schwund der Papillargefäße, sondern auf der Undurchsichtigkeit der verdickten Keratohyalinschicht. Deswegen ist auch das subpapilläre Gefäßnetz unsichtbar. Im übrigen besteht in der Gegend der Granulosis in der Regel auch eine Akanthose, was die



Undurchsichtigkeit steigert, unter Umständen zur geringen Verdrängung der Gefäße, besonders der Papillargefäße, beitragen und die radiäre Anordnung der Papillarschlingen hervorrufen kann.

„Ich bin mir bewußt," schreibt Schur, „mit der Beschreibung dieser Efflorescenzen der Polymorphie des Lichen ruber planus durchaus nicht gerecht geworden zu sein, ich hatte aber auch nicht die Absicht, im Studium dieser Hautaffektion den berufeneren Faktoren, den Dermatologen vom Fach, vorzugreifen, da ich überzeugt bin, daß ihre Fachkenntnisse zu diesem Studium dringendst erforderlich sind. Mit der Publikation der Abbildungen und der Beschreibung der Efflorescenzen verfolgte ich nur den Zweck, die Dermatologen auf die schönen, detailreichen Bilder aufmerksam zu machen, die ihnen die Anwendung der Methode liefern kann . . ."[1])

Zum Schluß möchte ich noch an die anscheinend in Vergessenheit geratene Arbeit Hübners erinnern: „Über stereoskopische Photographien der Hautoberfläche" (nach einer Demonstration auf der 82. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Königsberg i. Pr., Dermatol. Zeitschr. 18; 1911). Hübner bringt sehr interessante Bilder von Eczema sqamosum, Psoriasis vulgaris und Lichen scrophulosorum, wobei er sich des Zeißschen binokularen Mikroskops bediente. Die Untersuchungen und Aufnahmen wurden allerdings ohne Aufhellung der Oberfläche gemacht.

[1]) Ich muß hier leider zum zweitenmal Herrn Prof. Schur darauf aufmerksam machen, daß sich die Dermatologen für diese Frage seit langer Zeit interessiert haben, wie ich es seinerzeit betont habe (s. Offizielles Protokoll der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien, Sitzung vom 15. VI. 1917). Ich habe damals betont, daß es sich um die Erweiterung der physikalischen Untersuchungsmethoden in Anlehnung an Lupenbeobachtung und Phaneroskopie (Unnas Diaskopie) handelte.

Zur Kenntnis der Xanthome.

Von

Dr. **Hermann Werner Siemens.**

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau. Direktor: Geheimrat Jadassohn.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Juni 1921.)

Inhalt:

I. Krankengeschichte.

Anamnese. E. R., 20jähr. Arbeiter in einer Tuchfabrik. Aufnahme 15. III. 1920. Mutter an Schwindsucht gestorben; Vater, 1 Schwester, 2 Stiefgeschwister (von der zweiten Mutter) gesund; 1 Stiefschwester im Alter von 1 Jahre gestorben. Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Keine Blutsverwandtschaft der Eltern. — Pat. außer Diphtherie gesund. 1917 an der rechten Halsseite wegen Drüsenschwellungen zweimal operiert, einige Monate später Durchbruch vereiterter Drüsen oberhalb der Clavicula und in der rechten Axilla. Die Heilung zog sich 3 Monate hin. Während dieser Zeit, also vor etwa 2 Jahren, entstanden „Bläschen“, angeblich zuerst auf den Schultern, die sich seit Weihnachten 1919 rasch über Gesicht, Stamm und Extremitäten verbreiteten. Der Ausschlag juckt zeitweise und macht zurzeit besonders an Schultern und Rücken (infolge Reibung der Kleider?) Schmerzen. Bereits 2 Arsenkuren durchgemacht.

Hautstatus. 162 cm groß, mäßiger Ernährungszustand, 53 kg. Gesichtsfarbe gesund. Haut normal feucht, faltbar, weich; keine besonderen vasomotorischen Erscheinungen. Hautfarbe nicht ikterisch, am Rumpf leicht gebräunt (Sonnenbäder), Scleren rein weiß. Narben an der linken Halsseite, oberhalb des Sternums und zwischen rechter Axilla und Mamilla (s. u.). Haare und Nägel o. B. Hyperidrosis der Fingerspitzen, Handflächen trocken.

Die über Kopf, Stamm und Extremitäten in großer Zahl verbreiteten Efflorescenzen sind stecknadelkopf- bis bohnengroß, konfluieren an einzelnen Stellen zu größeren, bis über groschengroßen, plateauartigen Erhabenheiten; an der vorderen linken Achselfalte findet sich ein länglicher, haselnußgroßer,

durch Konfluenz mehrer kleinerer Knötchen entstandener, lappiger Tumor. Die Konsistenz der Efflorescenzen ist mittelweich, lipomartig. Ihre Oberflächen beschaffenheit entspricht bei den kleinsten der der normalen Haut, die größeren zeigen deutlichen Glanz und feine Fältelung. Sie sind scharf von ihrer Umgebung abgesetzt. Ihre Form ist meist rund oder oval; die kleinen sind fast halbkugelig, die großen beetartig abgeflacht. Eine anschaulichere Vorstellung als jede Beschreibung gibt ein Blick auf die Abbildungen (S. 174—177).

Die Farbe der Efflorescenzen ist überwiegend rot; nur einzelne kleine Papeln sind rein gelb. Von diesen abgesehen zeigen alle Krankheitsherde eine deutliche Randrötung, die bei den kleinen schmäler, bei den großen breiter ist, und die auf Druck schwindet. Zentral erscheint ein Teil der Efflorescenzen gelblich. Bei genauerer Inspektion sieht man, daß die rote Farbe der Mehrzahl der Efflorescenzen zum Teil durch Teleangiektasien bedingt ist, die besonders auf den größeren Gebilden deutlich ausgeprägt sind und zwischen denen gelbe, lappige Massen durchschimmern. Diaskopisch sind alle Efflorescenzen hellgelb. An den Schultern und über den Schulterblättern sind einzelne größere Efflorescenzen im Zentrum aufgekratzt und mit blutigen Krusten bedeckt.

Die Zahl und Ausbreitung der Efflorescenzen ist erstaunlich. Besonders gehäuft sind sie im Gesicht (Stirn, Lider, Nasolabialfalte, Kinn), auf dem behaarten Kopfe (besonders am Hinterkopf), am Hals, wo sie nach unten durch eine, besonders hinten recht scharfe, horizontale Linie zwei Finger breit oberhalb der Clavikel begrenzt werden, auf dem Rücken, auf den Schultern, auf den Oberarmen und der proximalen Hälfte der Unterarme, auf den Glutäen, auf den Oberschenkeln und der proximalen Hälfte der Unterschenkel, am Scrotum und an der Unterseite des Penis. An den Extremitäten sind Streck- und Beugeseiten befallen, die Streckseiten etwas stärker. Die Haut über dem Trochanter major ist auf beiden Seiten als fast handtellergroße, runde Fläche ausgespart. Nur relativ wenige, disseminierte Efflorescenzen finden sich in den mittleren Partien der Wangen, in der Mittellinie des Rückens, am Bauch, in den Inguinalfalten, an der Oberseite des Penis. Frei sind nur die Teile, die sich deutlich kalt anfühlen, nämlich Nase, Ohren, Hände und Füße, außerdem Glans und inneres Vorhautblatt. Die Häufung der Xanthomknötchen in der Umgebung der Augen ist so stark, daß die Augenlider knotige Wülste bilden. Auch in die Conjunctivae sind einige schrotkorngroße Efflorescenzen eingesprengt. Mehrere bis halberbsengroße Knötchen finden sich auch im äußeren Gehörgang und auf den Lippen, zwei reiskorngroße am harten Gaumen, mehrere bis erbsengroße auf beiden Tonsillen und an der hinteren Rachenwand, ein halberbsengroßes auf der linken Mammilla. Über der rechten Brustwarze befindet sich eine gut handtellergroße, nahezu dreieckige, scharf begrenzte, leicht erhabene, entzündlich gerötete Fläche, die mit stecknadelkopf- bis erbsengroßen gelben Knötchen durchsetzt ist. Eine Ursache für diese sonderbare Lokalisation weiß Pat. nicht anzugeben. Die alten Drüsennarben am Hals und in der Achsel sind zum Teil der Sitz besonders gehäufter Gruppen von gelben Knötchen, zum größeren Teil sind sie aber völlig frei von Krankheitsherden; die über talergroße Narbe am oberen Ende des Sternums ist mit Teleangiektasien und zahlreichen gelben Efflorescenzen durchsetzt, die besonders ihren Rand einnehmen; dagegen sind die ebenso große flache Narbe an der linken Halsseite fingerbreit über der Clavicula und die beiden parallel verlaufenden, ca. 5 cm langen, vertikalen Schnittnarben unterhalb des rechten Ohres frei; die 8 cm lange, 3 cm breite Narbe zwischen rechter Axilla und Mammilla, die weiß und dünn ist und einen dunkelpigmentierten Rand hat, ist mit einzelnen xanthomatösen Efflorescenzen unregelmäßig besetzt. Manche Efflorescenzen sind sehr druckschmerzhaft; Sensibilität normal.



Interner Status. Knochenbau normal. Stimme belegt. Augen: hochgradiger Hornhautastigmatismus; Augenhintergrund o. B. Am Hals vereinzelte palpable Drüsen, keine Struma. Nervensystem und Reflexe ohne Besonderheiten. Lungen, Herz und Abdomen ohne Befund, Leber nicht vergrößert. Röntgenplatte der Lungen: Hilus deutlich, aber nicht pathologisch; Spitzen klar. Urin: Menge normal (1000—2200 ccm pro die); dauernd frei von Albumen, Saccharum, Aceton, Pentose, Urobilin, Uribilinogen, Bilirubin. Wassermannsche Reaktion negativ. Tuberkulin-Pirquet +, Tuberkulin intradermo +. Blutbild: Hämoglobin 100%, Erythrocyten 4 000 000, Leukocyten 14 200; Polynucleäre 77%, Lymphocyten 17%, Eosinophile 4%, Mononucleäre 2%. Temperatur normal. Laryngologischer Befund: auf der Epiglottis und in der Gegend der Aryknorpel mehrere kleine Xanthomknötchen; Stimmbänder frei.

50 g Traubenzucker + 150 g Reis, morgens nüchtern: kein Zucker im Urin. Galaktoseprobe (40 g Galaktose nüchtern) negativ, d. h. im Urin der darauffolgenden 24 Stunden weniger als 3 g Galaktose. Keine erhöhten Bilirubinwerte im Serum.

Probeexcisionen. Einlagerung eines aseptischen Fadens in die Haut zwischen den Schulterblättern. Intradermale Einspritzung von Cholesterin und Cholesterinester (Lanolin) in 10proz. Lösung von Ol. oliv.; kein Unterschied in der Reaktion zu den normalen Kontrollfällen.

Da die auf der internen Klinik vorgenommene Untersuchung des Blutes auf seinen Cholesteringehalt das überraschende Ergebnis zeitigt, daß keine Hypercholesterinämie besteht, wird Pat. nach Rücksprache mit Herrn Privatdozent Dr. Rosenthal auf die Med. Universitätsklinik (Geh. Rat Minkowski) zwecks gründlicher innerer Untersuchung verlegt. Die Resultate der dortigen Untersuchung wurden von Braunisch in einer Doktordissertation zusammengefaßt; ihr sind die folgenden Angaben entnommen.

Interner Status vom 29. IV. 1920 (Rosenthal - Braunisch): Innere Organe wie oben. Blutdruck niedrig (100/85). Blutbild: Hämoglobin 75%, Erythrocyten 3 940 000, Färbeindex 1, Leukocyten 15 600; Neutrophile 88%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 6%, Mononucleäre 4%, reichlich Plättchen. Die chemische Blutuntersuchung (Rest-N, Eiweißgehalt nach Kjeldahl) ergibt normale Befunde. Gesamtcholesterin im Blutserum 25. III. 1920 140 mg; 1. V. 1920 140 mg; 19. VI. 1920 130 mg; 26. I. 1921 60 mg. Die Blutzuckerwerte bewegen sich an der unteren Grenze der Norm: 25. III. 0,06%; 1. V. 0,08%; 19. VI. 0,08%. Kein vermehrter Cholesteringehalt der roten Blutkörperchen. Blutkörperchenresistenz gegen Aq. dest. und gegen Saponin normal. Bilirubinreaktion nach Hijmans v. d. Bergh negativ. Wasser- und Konzentrationsprobe der Nieren ergibt keine pathologischen Verhältnisse. Auch die Kohlenhydrattoleranz ist normal: auf 100 g Traubenzucker, ein anderes Mal auf 100 g Lävulose, ein drittes Mal auf 40 g Galaktose tritt kein Zucker im Urin auf; ebensowenig auf 1 mg Adrenalin subcutan, desgleichen kein Tremor und keine Mydriasis; 3 Stunden nach der Adrenalininjektion ist der Blutzucker von 0,06 auf 0,08 gestiegen. Nach 0,01 g Pilocarpin subcutan erfolgt starke Speichel-Schweißsekretion und reichliches Erbrechen. In dem durch die Duodenalsonde gewonnenen Sekrete fanden sich 0,196 g Cholesterin pro die. Die Untersuchung der Verdauungsfermente ergibt nichts Pathologisches; Magensaft: Pepsin +, HCl —, Labferment +. Duodenalsaft: Trypsin 400 Einheiten, Diastase 20 Einheiten, Steapsin +. — Herrn Privatdozent Dr. Rosenthal möchte ich auch an dieser Stelle nochmals für die liebenswürdige Überlassung seiner Befunde meinen Dank sagen.

Verlauf. Seit über einem Jahre steht der Pat. bei uns in dauernder Beobachtung. In dieser Zeit hat sich das Krankheitsbild ganz allmählich stark



verändert. Vor allem hat das Exanthem enorm an Ausbreitung gewonnen. Überall sind die Efflorescenzen zahlreicher geworden, die bestehenden haben an Größe zugenommen und sind vielfach zu ansehnlichen Plaques konfluiert. Nur an den Ober- und Unterschenkeln ist eine deutliche Abflachung der xanthomatösen Herde zu konstatieren.

Besonders eindrucksvoll ist die Verschlimmerung im Gesicht. Die Haut des Gesichts ist wie zu einer einzigen, derb infiltrierten, grob granulierten Platte geworden, über der die Epidermis schuppt, atrophisch und haarlos ist; nur hier und da sind zwischen den Knötchen einzelne Haare oder Haarbüschel stehen geblieben, besonders unter der Nase und in der Gegend der Augenbrauen; die Cilien der Oberlider sind unregelmäßig, die der Unterlider fehlen völlig. Die wulstige Infiltration der Lider, der haararmen Augenbrauenbogen und der übrigen Teile des Gesichts mit Ausnahme der Nasenspitze und der Ohrmuscheln haben das Antlitz des Pat. zu einer bei der Xanthomatosis wohl noch nie beobachteten Facies leontina umgestaltet.

Xanthomatöse Wülste finden sich auch hinter den Ohren. Auf dem behaarten Kopfe sind die Xanthomknötchen, die hier relativ klein sind, zu großen feinhöckerigen Platten konfluiert, an deren ziemlich scharfen Grenzen einzelne versprengte Knötchen den Übergang zu völlig xanthomfreien, etwa markscheingroßen Bezirken bilden. An den befallenen Stellen ist die Behaarung gelichtet. — Auf der Brust ist die gerötete, dreieckige Stelle über der rechten Mammilla allmählich immer mehr zu einer scharf begrenzten, höckerigen, derben Infiltration geworden; ihre frische Rötung wurde allmählich durch blaue und besonders braune Töne verdrängt. Auch auf der rechten Mammilla ist ein reiskorngroßes Xanthomknötchen aufgetreten. An den Armen und Beinen hat sich das Exanthem etwas mehr distalwärts ausgebreitet; doch sind Hände und Füße immer noch völlig frei, auf den Handrücken ist außer mäßig zahlreichen, sehr kleinen dunkelbraunen Epheliden nichts Abnormes zu sehen. Die Tonsillen und die hintere Rachenwand sind dicht mit Xanthomknötchen besät. — Die Probeexcisionsnarben sind, trotzdem sie zum Teil nicht per primam heilten, von Xanthombildungen freigeblieben, ebenso die Stelle, an welcher der aseptische Faden 6 Wochen lang in der Haut gelegen hat.

Die einzelnen Efflorescenzen sind aber nicht nur zahlreicher und größer geworden, auch die Haut über den größeren von ihnen hat Veränderungen erfahren; sie ist viel deutlicher als früher glatt und glänzend. Die auffallendste Veränderung bildet jedoch, abgesehen von der enormen Ausbreitung, der Farbenwandel, den das Exanthem durchgemacht hat. Die Rötung der Efflorescenzen und ihrer Umgebung ist einer braunen Pigmentierung gewichen, die am stärksten im Zentrum der Knoten ist, wo sich nicht selten auch eine sanfte Eindellung findet. An den Randpartien der Herde schimmern die gelben Einlagerungen deutlich durch; darauf folgt nach außen ein pigmentierter Saum, so daß das Ganze ein sehr eigenartiges Bild darbietet. Die Pigmentierung ist am stärksten in der unteren Körperhälfte; die Xanthome an den Oberschenkeln und an den Seitenflächen der Glutäen können geradezu als schwarzbraun bezeichnet werden. Hier sind auch nirgends mehr auf den Efflorescenzen Teleangiektasien zu erkennen, während die Xanthomknoten der oberen Körperhälfte mehr rotbraun sind und erweiterte Blutgefäßchen noch vielfach über sie hinziehen.

Die Schmerzhaftigkeit der Krankheitsherde ist teilweise verschwunden, an anderen Stellen aber wieder aufgetreten. An der seinerzeit besonders schmerzhaften Stelle auf der rechten Brustseite verschwand die Druckempfindlichkeit bald völlig. Dagegen ruft an vielen Stellen des Rückens ein leichter Druck die lebhaftesten Schmerzäußerungen hervor. Auch der Juckreiz hat nie völlig



aufgehört. Nach Angabe des Pat. ist das Jucken vor allem nach warmen Bädern stark. Quälender Juckreiz bestand besonders oft und besteht auch heute noch am Hinterkopf, wo die Xanthomknoten zeitweise in großer Ausdehnung mit hämorrhagischen Krusten bedeckt waren, und wo zur Linderung der sehr heftigen Beschwerden auch Röntgenepilation von uns versucht wurde, ohne daß wir damit einen dauernden Erfolg erzielten.

Zeitweise traten Gelenkschmerzen mit Schwellung und Rötung verschiedener Fuß- und Zehengelenke auf; die Beschwerden vergingen aber stets wieder nach wenigen Tagen.

Auffällig waren die Temperaturen des Pat. Vom Mai 1920 an hatte er subfebrile Temperaturen (durchschnittliche 37,5 axillar), die im November wieder normal wurden. Seit Januar 1921 traten gelegentlich wieder subfebrile Zacken auf, und vom März bis jetzt ist die Temperatur dauernd subfebril. Der Pat. fühlt sich schwach, liegt viel im Bett und klagt zuweilen lebhaft über Herzklopfen. Objektive Befunde konnten nie erhoben werden. Das Gewicht hat sich nie wesentlich verändert; es schwankte immer zwischen 51 und 53 kg.

Wir machten die verschiedensten therapeutischen Versuche, ohne irgendwelche Resultate zu erzielen. Innerlich wandten wir an: Arsen, Phosphor (Phosphorlebertran) und Natrium bicarbonicum in großen Dosen (Arning). Weiter versuchten wir Röntgen (tief und oberflächlich), wovon Braendle und Winfield gute Erfolge sahen, Radium, das Schindler gute Dienste leistete, Mesothorium, Kohlenbogenlicht, Doramad und Thorium-X intravenös. Schließlich Bluttransfusionen, Pilocarpin (Sherwell beobachtete Besserung bei erhöhtem Schwitzen im Sommer) und normalen Cutisextrakt.

Histologischer Befund: Die Epidermis ist über den größeren Knoten stark verdünnt, gedehnt, ohne Reteleisten, die Basalschicht undeutlich. Mäßige Leukocytendurchwanderung. Parakeratose.

Die gesamte Cutis ist enorm infiltriert mit Fibroblasten, Rundzellen, stellenweise Eosinophilen; an einzelnen Stellen starke Leukocyteninfiltrate. In der subepidermialen Cutisschicht liegen große Melanoblasten und vereinzelt Riesenzellen; diese ähneln teils dem Tontonschen Typus, d. h. sie lassen Kernkränze erkennen, deren Zentrum eine dunklere homogene Masse einnimmt und die von einem helleren, wabigen bzw. die Scharlachrot-Reaktion gebenden Protoplasmasaum umgeben sind. Dieser Protoplasmasaum ist allerdings überall schmal und enthält reichlich Pigmentkörnchen. Zum andern Teil liegen die Kerne in den subepidermialen Riesenzellen nicht kranzförmig, sondern über die ganze Zelle verstreut; die Begrenzung der Zelle ist unregelmäßig, und peripher von den Kernen ist nicht wabiges Protoplasma, sondern nur Pigment zu erblicken. — Das Infiltrat besteht meist aus Zellen mit großem, blassem, unregelmäßig geformtem oder rundlichem Kern, mit mehr oder weniger Protoplasma, das hier und da vakuolisiert bzw. mit „Scharlachmaterial" gefüllt ist. Dieses, das auch extracellulär liegt, ist an einzelnen Stellen in Form von Xanthomzellenhaufen besonders angehäuft, doch sind einzelne Scharlachkugeln fast in allen Zellen, auch dicht unterhalb der Epidermis, anzutreffen. Man kann dunklere zellreichere und hellere zellärmere Partien unterscheiden; im Zentrum der dunkleren Herde reichlich mit Erythrocyten vollgestopfte Blutgefäße, im Zentrum der helleren besonders protoplasmareiche Riesenzellen mit 2—10 und mehr, bald unregelmäßig kranzförmig, bald haufenförmig gelagerten Kernen; entsprechende Riesenzellen sind aber auch sonst verstreut anzutreffen, ihr Protoplasma ist stets wabig. Hier und da mit Leukocyten angefüllte Gefäßchen.

Die Elastica fehlt fast völlig im Bereich des Infiltrats.

Die Zellen mit schaumigem Protoplasma färben sich mit Osmiumsäure und Scharlachrot und zeigen im polarisierten Licht Doppelbrechung.

II. Das Xanthom als hämatogene Form der Cholesterosis.

Das Wort „Xanthom" knüpft an die beiden wichtigsten Kennzeichen der hiermit bezeichneten Dermatose an: Die eigenartige gelbe Farbe und den circumscripten Gewebsüberschuß. Die charakteristische strohgelbe Farbe kommt aber auch bei anderen cutanen Gebilden vor, so bei der Elastorrhexis, die deshalb auch den Namen „Pseudoxanthom" (Darier) führt, ferner zuweilen bei Talgdrüsen-Hypertrophien und -Naevis, Follikularcysten (Fasal), Adenomen, Lipomen der Augenlider (Unna), gelegentlich bei der Urticaria pigmentosa („Xanthelasmoidea" T. Fox, Urticaria xanthelasmoides Pollitzer, H. Fox), bei der Xanthoerythrodermie Crocker (Bunch, Bering), dem Lymphangiome capillaire xanthélasmoide Thibierge (Lymphangioma pseudoxanthomatosum), ferner bei der kolloiden Degeneration in Narben, bei der Urticaria der Ikterischen, bei Einlagerungen hämosiderotischen Pigments (Dermite jaune ocre) und ausnahmsweise selbst beim Granuloma fungoides (Herxheimer).

Aber der Satz Besniers: Nicht alles, was gelb ist, ist ein Xanthom! läßt sich auch umkehren, und man kann sagen: Nicht alles, was ein Xanthom ist, ist gelb! Denn die Farbe unterliegt beim Xanthom vielen Nuancierungen: die Xanthome an den Augenlidern sind mehrfach geradezu als braun bezeichnet (Xanthoma pigmentosum Hutchinson), Spillmann nennt sein Xanthome papuleux généralisé ockerfarben bis schwarzbraun, und beim Xanthome en tumeurs kann die abnorme Färbung überhaupt fehlen (Xanthome incoloré discret). Auch in unserem Falle waren die Xanthome zum Teil schwarzbraun. Durch Hämorrhagien können die Xanthome so dunkelfarbig werden, daß sie sogar als schwarz beschrieben worden sind (Xanthoma haemorrhagicum Fischel).

Durch Stoerk, Pinkus und Pick und Pringsheim vertiefte sich der klinische Begriff des Xanthoms zu der histochemischen Einheit eines cholesterinhaltigen Gebildes: aus der „gelben" Geschwulst, dem Xanthom, wurde eine Cholesteringeschwulst, ein „Cholesterom". Und aus der morphologisch charakterisierten „Xanthomzelle" wurde eine Zelle, die doppelbrechende Fettsäureester enthält: eine „Cholesterinzelle".

Aber auch die zweite Silbe des „Xanthoms" wurde durch die Fortschritte unserer Erkenntnis in Zweifel gestellt. Nachdem Pick und Pinkus die vergessene Entdeckung Quinquauds, daß das Cholesterin im Blut Xanthomatöser vermehrt ist, von neuem gemacht hatten, brach sich immer mehr die Überzeugung Bahn, daß das Xanthom keine Geschwulst (-om), sondern einfach eine Cholesterininfiltration in das disponierte Gewebe bei Hypercholesterinämie ist. So wird aus dem Cholesterom (Cholesteringeschwulst) eine Cholesterosis (Cholesterinerkrankung) der Haut oder eine Cholesterodermie.

Und doch führt selbst die Erkenntnis, daß eine Cholesterineinlagerung in die Zellen das Wesen des Xanthoms ausmacht, noch nicht zu einer einheitlichen Auffassung und zu einer klaren Abgrenzung gegenüber denjenigen Dermatosen, die man mit dem Namen „Pseudoxanthome" belegt hat. Leicht ist nur die Abtrennung des sog. Pseudoxanthoma elasticum Darier, das keinerlei Beziehung zu einer Cholesterinablagerung hat. Infolgedessen sollte man diese Affektion, wie es auch Aschoff fordert, aus der Liste der „Pseudoxanthome" überhaupt streichen, und man sollte diesen Ausdruck höchstens noch auf solche Gebilde anwenden, denen, wie dem echten Xanthom, cholesterotische Prozesse zugrunde liegen.

Denn wenn wir auch seit Pinkus und Pick wissen, daß jedes Xanthom eine Cholesterose ist, so ist doch nicht jede Cholesterose, also nicht jede pathologische Cholesterinanhäufung in der Haut ein Xanthom im Sinne des gegenwärtigen Sprachgebrauchs. Vielmehr kann man solche Cholesterinspeicherungen im Gewebe, bei denen das abgelagerte Cholesterin unmittelbar aus dem Cholesterin des Blutes stammt, von jenen unterscheiden, deren Cholesterin durch entzündliche und degenerative Prozesse, durch Zellzerfall, Zersetzung entzündlich exsudierten Blutplasmas und dgl. zu lokaler Ansammlung gekommen ist. Wir unterscheiden also zwei Formen der Cholesterinerkrankung:

1. einfache hämatogene Cholesterosis (Xanthom),
2. entzündlich-degenerative Cholesterosis (Pseudoxanthom Aschoff, Kammer).

Die entzündlich-degenerative Cholesterose, die Aschoff auch als Resorptionsxanthomatose oder xanthomatöse Degeneration bezeichnet, ist histologisch genau wie das Xanthom charakterisiert durch extra- und intracelluläre Infiltration mit Cholesterinfettsäureestern und besonders durch jene großen feinwabigen Cholesterinesterphagocyten (Anitschkoff), die morphologisch mit den Xanthomzellen völlig identisch sind, ihrer abweichenden Genese wegen aber als Pseudoxanthomzellen bezeichnet werden. Solche phagocytäre Schaumzellen finden sich nicht selten in der Nähe chronischer Eiterungsherde, besonders in den mittleren Stadien des suppurativen Prozesses (Anitschkoff), während Entzündungen ohne Eiterungen in der Regel keine Cholesterin-, sondern höchstens Fetteinlagerungen bewirken. Sie verschwinden bald wieder nach Resorption des Eiters. Die Ursache für das vermehrte lokale Angebot von Cholesterinestern bilden blastomatöse Prozesse mit Zerfall der Geschwulstzellen (Carcinome, Sarkome, Adenome), eitrig-entzündliche Granulationen und chronisch-entzündlich veränderte Organe (Gallenblasenwand, verfettete Nieren, atheromatöse Aortaherde, gonorrhoisches Granulationsgewebe der Tuben, Dermoidcystome, aktinomykotische Wucherungen usw.).




Allerdings ist die Abtrennung der hämatogenen Cholesterosen von den entzündlich-degenerativen zuweilen schwierig. Denn auch die einfache Ablagerung des Blutcholesterins ins Gewebe wird anscheinend durch alte Granulationen gefördert, wie Anitschkoff an Kaninchen zeigen konnte, denen er sterile Fremdkörper einnähte, und die er erst nach Abklingen der hierdurch entstandenen Entzündung mit Cholesterin fütterte. Das echte Xanthom entsteht zudem nicht selten unter entzündlichen Erscheinungen, sowohl bei Kindern wie auch gelegentlich bei Erwachsenen; besonders bekannt ist die Entzündung beim Xanthoma diabeticorum, aber selbst bei dem Xanthom der Augenlider sollen im Anfangsstadium Entzündungsprozesse sicher beobachtet worden sein (Arzt). Es wurde sogar die Möglichkeit erwogen, daß beim Xanthoma diabeticorum ein toxisches Agens disseminierte Nekrose der Haut bewirke, und daß dann durch Autolyse des Eiweiß die „Verfettung" direkt entstünde, analog jener Vorstellung von Noordens, nach der bei der Gicht die abgelagerten Harnsäuremassen aus dem Eiweiß lokaler Gewebsnekrosen stammen sollen. Durch die genetischen Beziehungen, welche Pinkus und Pick zwischen Xanthombildung und Hypercholesterinämie aufgedeckt haben, dürfte aber an der hämatogenen Entstehung der Hautcholesterose in den typischen Fällen von Xanthomerkrankung nicht mehr zu zweifeln sein. Trotzdem wäre es freilich immer noch denkbar, daß sich gelegentlich hämatogene und entzündlich-degenerative Cholesterose, also Xanthom und Pseudoxanthom miteinander kombinieren.

III. Die genetischen Beziehungen der Xanthome zur Hypercholesterinämie.

Das im Blute befindliche Cholesterin ist sicher im wesentlichen alimentären Ursprungs (Aschoff, Bacmeister). Andere Entstehung ist denkbar, aber nicht bewiesen (Strauß), am ehesten kommt noch die Nebennierenrinde als Bildungsstätte von Cholesterin im Organismus in Betracht (Chauffard, Laroche et Grigaut). Die Mehrzahl der mit der Nahrung aufgenommenen und verarbeiteten Fettsubstanzen gelangt nach Joannowicz und Pick unmittelbar in den Kreislauf und von dort direkt in die Leber, die durch weitere Verarbeitung des Cholesterins eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute verhindert und somit normalerweise gewissermaßen als Cholesterinfilter wirkt. Durch diese Regulation erhält sich der gesamte Cholesteringehalt des Blutes unter physiologischen Verhältnissen ziemlich konstant. Als maßgebend darf wohl die Angabe von Autenrieth und Funk gelten, nach der 140—160 mg in 100 ccm Serum normal sind, oder die von Stepp, der (nach der Methode Autenrieth-Funk) 130—170 mg angibt. Allerdings kann der Cholesteringehalt durch eine große Reihe außergewöhnlicher Umstände zum Schwanken gebracht werden; vermehrt soll er



vor allem bei einer ganzen Reihe von Krankheiten sein: bei Diabetes (fast stets bei Hyperglykämie), bei Leberleiden (besonders bei Ikterus infolge von Gallenstauungen), bei Nephritis, Fettsucht, Arteriosklerose, ferner in der Typhusrekonvaleszenz, bei alten Luesfällen, zeitweise bei Cholelithiasis (Chauffard, Laroche et Grigaut, Sahli, Klinkert), nicht selten bei Blutkrankheiten, zuweilen bei Tuberkulose (Bauer und Skutetzky) und nach den Angaben Fischls bei allen mit Eosinophilie einhergehenden Dermatosen; sodann in der Gravidität, bei cholesterinreicher Kost, bei starker Muskelarbeit, im Hungerzustand, bei Dyspnöe, nach Narkoticis und Adrenalin (?) (Wacker und Hueck). Verminderung des Blutcholesterins findet man — vielleicht nur als Folge der allgemeinen Konzentrationsverminderung des Serums — bei allgemeiner Erschöpfung, bei Kachexie, im Alter, bei Fieber durch schwere Infektionskrankheiten (Bürger und Beumer), bei Tuberkulose (Chauffard et Laroche), außerdem bei cholesterinarmer Kost, nach Nebennierenexstirpation (Wacker und Hueck) und nach Fischl bei Dermatosen mit Fieber und Zellalteration.

Bei den Xanthomen ist das Vorhandensein einer Hypercholesterinämie die Regel. Ob es von dieser Regel Ausnahmen gibt, erschien bisher zweifelhaft, denn bei der Seltenheit der Xanthome ist die Zahl der auf Cholesterinämie untersuchten Fälle noch keine große. Während bei der Mehrzahl der Xanthomkranken die Hypercholesterinämie ganz auffallend war, zeigten bisher nur wenig Fälle anscheinend normale Cholesterinwerte im Blut (vgl. die Tabelle). Hier handelt es sich aber entweder um Fälle, von denen nur so flüchtige Mitteilungen vorliegen, daß sie nicht zu verwerten sind (Krankendemonstrationen) oder um quantitativ sehr geringfügige Xanthomata palpebrarum oder schließlich um Xanthomerkrankungen, bei denen sich nicht mit Sicherheit sagen ließ, ob der Erkrankungsprozeß zur Zeit der Untersuchung des Blutes auf seinen Cholesteringehalt nicht schon abgeschlossen war. Das von Arzt beschriebene Xanthoma areolare ist klinisch ein ganz außergewöhnlicher Fall; von einem Entstehen neuer Knoten oder einer Vergrößerung der alten zur Zeit bzw. nach der Untersuchung auf Cholesterinämie ist nichts bekannt*). Der Fall von Rosenbloom, bei dem der Cholesteringehalt des Blutes gleichfalls normal gewesen sein soll, war mir im Original nicht zugänglich**).

*) Anmerkung bei der Korrektur: Unterdessen hat Arzt (auf dem Dermatologen-Kongreß in Hamburg) die Mitteilung gemacht, daß der xanthomatöse Prozeß, während die Blutcholesterinwerte normal blieben, an einzelnen Stellen Fortschritte gemacht, an anderen Rückbildungen erfahren hat.

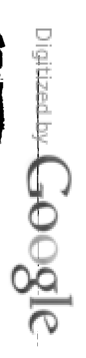
**) Anmerkung bei der Korrektur: Das Original, das ich mir unterdessen verschaffen konnte, enthält keinerlei Angaben zur Klinik des untersuchten Falles von Xanth. tuberosum multiplex. Der Cholesteringehalt des Blutes war normal (Methode Windaus).

Nr.	Autor	Alter u. Geschl.	Form und Lokalisation	Zeit des Auftretens	Leber (Ikterus)	Zucker i. Harn	Zucker im Blut	Albumen im Harn	Harnmenge	Cholesterin im Blut (Methode)	Bemerkungen *)
1.	Apert, Péchery et Rouillard 1912	60 j. ♀	X. palpebrarum ausgedehnt	?	?	?	?	?	?	550 mg, nach 3 Woch. Ei-, Milch- u. Pflanzenkost: 465 mg. (Chauffart et Grigaut.)	
2.	Arning und Lippmann 1920	37 j. ♂	X. tuberosum disseminatum, zuerst Fingergelenke, dann Ellbogen und Knie, auch Achillessehne u. Plantae (in Sehnen, Periost [Tibia], Gelenkkapseln und Bindegewebe).	mit 29 Jahren (also vor 8 Jahren)	o. B., kein Ikterus	θ	0,08%	θ	?	750 mg 22. III. 759 mg 4. IV. (Autenrieth u. Funk)	Fam. o. B.
3.	„	♀	X. palpebrarum, groß	vor 8 Jahren	?	θ	0,24%	?	?	440 mg (Aut. u. Funk)	
4.	„	♀	X. palpebrarum, groß	vor 4 Jahren	?	θ	normal	?	?	420 mg (Aut. n. Funk)	
5.	„	♀	X. palpebrarum, größere	vor 3 Jahren	?	θ	normal	?	?	240 mg (Aut. u. Funk)	
6.	„	♀	X. palpebrarum, mittelgroß	vor 2 Jahren	?	θ	normal	?	?	340 mg (Aut. u. Funk)	
7.	„	♀	X. palpebrarum, mittelgroß	vor 4 Jahren	?	θ	normal	?	?	220 mg (Aut. u. Funk)	
8.	„	♀	X. palpebrarum, klein	vor 5 Jahren	?	θ	normal	?	?	200 mg (Aut. u. Funk)	
9.	„	♀	X. palpebrarum, klein, zurückgehend	vor 18 Jahren	?	θ	normal	?	?	120 mg (Aut. u. Funk)	
10.	„	♀	X. palpebrarum, kleinstes	eben beginn.	?	θ	normal	?	?	160 mg (Aut. u. Funk)	
11.	„	♀	X. palpebrarum, kleinstes	eben beginn.	?	θ	normal	?	?	100 mg (Aut. u. Funk)	
12.	Arzt	32 j. ♂	X. areolare multiplex. Klinisch ganz außergewöhnlicher Fall, mit Pigmentierungen und Atrophien.	mit 27 Jahren	Leber nicht vergr., kein Ikterus. Resultat der Funktionsprüfung zweifelhaft.	θ	0,02%	θ	?	6 mg (II. 1919) 13 mg (VI. 1914), Cholesterindigitonin (Windaus).	Fam. o. B. Von Kindheit auf Juckreiz i. Winter.

*) Kombination mit anderen Leiden, familiäres Auftreten, Therapie und Verlauf.

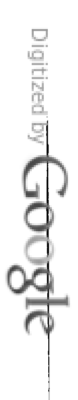
Nr.	Autor	Alter u. Geschl.	Form und Lokalisation	Zeit des Auftretens	Leber (Ikterus)	Zucker i. Harn	Zucker im Blut	Albumen im Harn	Harnmenge	Cholesterin im Blut*) (Methode)	Bemerkungen
13.	Autenrieth u. Funk 1913	?	X. tuberosum (offenbar identisch mit Hoeßli)	?	?	?	?	?	?	580 mg (Autenrieth und Funk), 540 mg nach der Operation	
14.	Chauffard et Laroche 1910	56 j. ♀	X. palpebrarum, bilateral	vor 10 Mon.	Cholangitis, geringer Ikterus	?	?	?	?	190 mg [Chauff. et Grigaut **)]	Cholecystectomia anterior.
15.	"	42 j. ♀	X. palpebrarum, bilateral	vor 10 Jahren	Cholelithiasis, kein Ikterus	?	?	?	?	60 mg [Chauff. et Grigaut **)]	Cholecystektomie.
16.	"	72 j. ♂	X. palbebrarum, bilateral	unbekannt	?	?	?	?	?	12 mg [Chauff. et Grigaut **)]	
17.	"	30 j. ♀	X. palpebrarum	vor 9 Mon.	hepatische Krisen	?	?	?	?	10 mg [Chauff. et Grigaut **)]	Nierentbk.
18.	Chvostek 1911	43 j. ♀	X. multiplex planum et tuberosum. Ohren, Gesicht, Hals, Oberkörper, bes. Axillen, Handrücken, Palmae; Leisten- u. Schenkelbeuge, vereinzelt an den Knien, Füße; Schleimhaut des Mundes und der Zunge.	mit 42 Jahren (vor ca. $1^1/_2$ Jahren)	Leber und Milz etwas vergrößert, Ikterus	θ	?	θ	?	265 mg (Windaus)	Vitiligo, Akrocyanose mit Schmerzanfällen.
19.	Fischl 1914	?	X.	?	?	?	?	?	?	39 mg [Salkowsky-Weltmann ***)]	

*) Die mg sind, soweit möglich, auf 100 ccm Blut bzw. Blutserum berechnet. — **) Normal sind 10—40 mg. — ***) Die Grenzwerte des Normalen liegen bei dieser Methode zwischen 20 und 35.



Nr.	Autor	Alter u. Geschl.	Form und Lokalisation	Zeit des Auftretens	Leber (Ikterus)	Zucker i. Harn	Zucker im Blut	Albumen im Harn	Harnmenge	Cholesterin im Blut (Methode)	Bemerkungen *)
1.	Apert, Péchery et Rouillard 1912	60 j. ♀	X. palpebrarum ausgedehnt	?	?	?	?	?	?	550 mg, nach 3 Woch. Ei-, Milch- u. Pflanzenkost: 465 mg. (Chauffart et Grigaut.)	
2.	Arning und Lippmann 1920	37 j. ♂	X. tuberosum disseminatum, zuerst Fingergelenke, dann Ellbogen und Knie, auch Achillessehne u. Plantae (in Sehnen, Periost [Tibia], Gelenkkapseln und Bindegewebe).	mit 29 Jahren (also vor 8 Jahren)	o. B., kein Ikterus	θ	0,08 %	θ	?	750 mg 22. III. 759 mg 4. IV. (Autenrieth u. Funk)	Fam. o. B.
3.	„	♀	X. palpebrarum, groß	vor 8 Jahren	?	θ	0,24 %	?	?	440 mg (Aut. u. Funk)	
4.	„	♀	X. palpebrarum, groß	vor 4 Jahren	?	θ	normal	?	?	420 mg (Aut. n. Funk)	
5.	„	♀	X. palpebrarum, größere	vor 3 Jahren	?	θ	normal	?	?	240 mg (Aut. u. Funk)	
6.	„	♀	X. palpebrarum, mittelgroß	vor 2 Jahren	?	θ	normal	?	?	340 mg (Aut. u. Funk)	
7.	„	♀	X. palpebrarum, mittelgroß	vor 4 Jahren	?	θ	normal	?	?	220 mg (Aut. u. Funk)	
8.	„	♀	X. palpebrarum, klein	vor 5 Jahren	?	θ	normal	?	?	200 mg (Aut. u. Funk)	
9.	„	♀	X. palpebrarum, klein, zurückgehend	vor 18 Jahren	?	θ	normal	?	?	120 mg (Aut. u. Funk)	
10.	„	♀	X. palpebrarum, kleinstes	eben beginn.	?	θ	normal	?	?	160 mg (Aut. u. Funk)	
11.	„	♀	X. palpebrarum, kleinstes	eben beginn.	?	θ	normal	?	?	100 mg (Aut. u. Funk)	
12.	Arzt	32 j. ♂	X. areolare multiplex. Klinisch ganz außergewöhnlicher Fall, mit Pigmentierungen und Atrophien.	mit 27 Jahren	Leber nicht vergr., kein Ikterus. Resultat der Funktionsprüfung zweifelhaft.	θ	0,02 %	θ	?	6 mg (II. 1919) 13 mg (VI. 1914), Cholesterindigitonin (Windaus).	Fam. o. B. Von Kindheit auf Juckreiz i. Winter.

*) Kombination mit anderen Leiden, familiäres Auftreten, Therapie und Verlauf.



Nr.	Autor	Alter u. Geschl.	Form und Lokalisation	Zeit des Auftretens	Leber (Ikterus)	Zucker i. Harn	Zucker im Blut	Albumen im Harn	Harn-menge	Cholesterin im Blut*) (Methode)	Bemerkungen
13.	Autenrieth u. Funk 1913	?	X. tuberosum (offenbar identisch mit Hoeßli)	?	?	?	?	?	?	580 mg (Autenrieth und Funk), 540 mg nach der Operation	
14.	Chauffard et Laroche 1910	56 j. ♀	X. palpebrarum, bilateral	vor 10 Mon.	Cholangitis, geringer Ikterus	?	?	?	?	190 mg [Chauff. et Grigaut **)]	Cholecystectomia anterior.
15.	"	42 j. ♀	X. palpebrarum, bilateral	vor 10 Jahren	Cholelithiasis, kein Ikterus	?	?	?	?	60 mg [Chauff. et Grigaut **)]	Cholecystektomie.
16.	"	72 j. ♂	X. palbebrarum, bilateral	unbekannt	?	?	?	?	?	12 mg [Chauff. et Grigaut **)]	
17.	"	30 j. ♀	X. palpebrarum	vor 9 Mon.	hepatische Krisen	?	?	?	?	10 mg [Chauff. et Grigaut **)]	Nierentbk.
18.	Chvostek 1911	43 j. ♀	X. multiplex planum et tuberosum. Ohren, Gesicht, Hals, Oberkörper, bes. Axillen, Handrücken, Palmae; Leisten- u. Schenkelbeuge, vereinzelt an den Knien, Füße; Schleimhaut des Mundes und der Zunge.	mit 42 Jahren (vor ca. $1^1/_2$ Jahren)	Leber und Milz etwas vergrößert, Ikterus	θ	?	θ	?	265 mg (Windaus)	Vitiligo, Akrocyanose mit Schmerzanfällen.
19.	Fischl 1914	?	X.	?	?	?	?	?	?	39 mg [Salkowsky-Weltmann ***)]	

*) Die mg sind, soweit möglich, auf 100 ccm Blut bzw. Blutserum berechnet. — **) Normal sind 10—40 mg. — ***) Die Grenzwerte des Normalen liegen bei dieser Methode zwischen 20 und 35.



Nr.	Autor	Alter u. Geschl.	Form und Lokalisation	Zeit des Auftretens	Leber (Ikterus)	Zucker i. Harn	Zucker im Blut	Albumen im Harn	Harnmenge	Cholesterin im Blut (Methode)	Bemerkungen
20.	Fischl 1914	?	X.	?	?	?	?	?	?	8 mg [Salkowsky-Weltmann *)]	
21.	Hoeßli 1914	27 j. ♀	X. tumoriforme. Tumoren an den Ellbogen, Sehnenxanthome an den Fingerstreckern und den I. Articul. phal. 2 und 3.	Kindheit, mit 16 Jahren größer werdend	?	θ	?	θ	?	580 mg vor der Operation, 540 mg 14 Tage später (Aut. u. Funk)	mit 16 Jahren Gelenkrheumatismus.
22.	Königstein 1915	50 j. ♂	X. tuberosum. Augenlider, Gesicht, l. Halsseite.	?	o. B.	?	?	+	?	normal (Meth. ?)	Nephritis und Myodegeneratio. Mehrere Verwandte xanthomkrank.
23.	Legendre 1912	43 j. ♀	X. tuberosum multiplex	mit 33 Jahren (vor ca. 10 Jahren)	**)	?	?	θ		vermehrt (Meth. ?) Lipämie	auf den Ellbogen- und Vorderarmxanthomen schmerzhafte Keloide.
24.	Linser 1920	?	X. juvenile	mit 5 Jahren	?	?	?	?	?	vermehrt („Cholesterinämie nachgewiesen") (Meth. ?)	4 Geschwister erkrankt, stets Beginn mit 5 Jahren. Eltern frei.

25.	Linser 1920	?	X. juvenile, größere Tumoren an den Streckseiten.	mit 5 Jahren	?	?	?	?	?	desgl.	Geschwister des vorigen Falles
26.	Queyrat et Laroche 1920	48 j. ♂	X. planum generalisatum, Stamm, Extremitäten, Lider.	mit ca. 44 Jahren	0	θ	?	θ	2030 1220	2,015 g	Fam. o. B.
27.	Salomon 1919	?	X. palpebrarum, ausgedehnt	?	?	?	?	?	?	139 mg (Bloor)	?
28.	"		Xanthomatosis, ausgedehnt	?	Ikter., hypertroph. Lebercirrhose	?	?	?	?	1100 mg (Bloor)	?
29.	Schmidt 1914	32 j. ♂	X. tuberosum. Ellbogen, Knie, Nates. Gesicht frei.	„seit vielen Jahren"	innere Organe o. B.	θ	?	θ	?	575 mg (Aut. u. Funk)	Fam. o. B.
30.	"	25 j. ♀	X. en tumeurs. Ellbogen, Knie.	mit ca. 20 Jahren	nie Ikterus, innere Organe o. B.	θ	?	θ	?	259 mg (Aut. u. Funk)	Fam. o. B.
31.	"	35 j. ♂	X. papulo-tuberosum. Ellbogen, Fingergelenke.	mit ca. 25 Jahren	inn. Organe o. B.	θ	?	θ	?	363 mg (Aut. u. Funk)	druckempfindlich. Seit 1 Jahr Alopecia areata.
32.	"	73 j. ♂	X. palpebrarum, bilateral.	?	inn. Organe o. B.	θ	?	θ	?	318 mg (Aut. u. Funk)	Seit 6 Jahren Cancroid des Nasenrückens.

*) Die Grenzwerte der Normalen liegen bei dieser Methode zwischen 20 und 35. — **) Das Original war mir nicht zugänglich.



Nr.	Autor	Alter u. Geschl.	Form und Lokalisation	Zeit des Auftretens	Leber (Ikterus)	Zucker i. Harn	Zucker im Blut	Albumen im Harn	Harnmenge	Cholesterin im Blut (Methode)	Bemerkungen
33.	Schmidt 1914	20 j. ♀	X. en tumeurs. Ellbogen, Knie, Nates; xanthomatöse Infiltrate der Quadricepssehne.	mit 10 Jahren	?	?	?	?	?	414 mg (Aut. und Funk), (ichthyotischer Brud. hat 216 mg)	Ichthyosis, desgl. Vater und 2 Geschwister, Eltern nahe Blutsverwandte.
34.	Schwalb, Hoffmann 1918/19	25 j. ♂	X. tuberosum multiplex.	mit 24 Jahren	θ	5%	?	(+)	6000	2,5—0,33 % (Aut. und Funk)	Fam. o. B.
35.	Siemens 1920	20 j. ♂	X. tuberosum multiplex.	mit 18 Jahren	Leber o. B., Cholesterin in der Galle nicht vermindert. Kein Ikter.	θ	0,06%	θ	normal	60—160 mg (Aut. und Funk)	Fam. o. B.
36.	Spillmann-Watrin 1919	9 j. ♂	X. papulo-tuberosum multiplex; auch Lider befallen.	mit 7 Jahren	Leber insuffizient (Verminderung d. Harnstoffausscheidung). Xanthosis	θ	?	?	7000	525 mg (Meth.?)	
37.	Thibierge und Weißenbach 1911	27 j. ♂	X. tuberosum multiplex. Stamm und Extremitäten; Gesicht und Lider frei.	mit 26 Jahren (vor 15 Mon. im Anschluß an Masern)	Leber vergröß., kein Ikterus	*)				575 mg	Besserung durch Kalomel und fettarme Diät.
38.	Umber	36 j. ♂	Cholesterochromie (sog. Xanthosis).	mit 35 Jahren	?	50–100 g pro die	0,28%	?	Polyurie	345 mg (Chauff. et Grigaut)	

*) Das Original war mir nicht zugänglich.

Da man also bisher bei einer in Entwicklung begriffenen ausgedehnteren Cholesterose der Haut anscheinend noch nie mit Sicherheit eine Hypercholesterinämie ausschließen konnte, hat sich im Anschluß an die Darlegungen von Pinkus und Pick allgemein die Überzeugung verbreitet, daß die als Xanthome bezeichneten Dermatosen auf einer Hypercholesterinämie beruhen, bei der im disponierten Gewebe eine „symptomatische Cholesterininfiltration“ erfolgt. Nach der herrschenden Anschauung ist also die Entstehung und weitere Ausbreitung des Xanthoms nur möglich, wenn eine Hypercholesterinämie vorliegt. Die Richtigkeit dieser Anschauung wird aber durch unseren Xanthomfall stark in Frage gestellt.

Es handelt sich um einen 20jährigen Arbeiter, der ein ungewöhnlich ausgebreitetes Xanthoma tuberosum multiplex darbietet, das vor ca. 2 Jahren begonnen hat, seit mehreren Monaten eine rasche Ausbreitung fand und nunmehr das Gesicht, den behaarten Kopf, den Stamm und die Extremitäten mit einer Unzahl gelber oder geröteter, stecknadelkopf- bis groschengroßer Knötchen bedeckt (vgl. Krankengeschichte). Leberleiden und Diabetes konnten durch gründliche Untersuchung ausgeschlossen werden. Trotzdem das Xanthom zur Zeit der Einlieferung des Pat. in unsere Klinik noch deutliche entzündliche Erscheinungen zeigte und nach längerer Beobachtung auch noch entschiedene Fortschritte erkennen ließ, (wie aus Abb. 2 und 4 im Vergleich zu Abb. 1 und 3 zu ersehen ist), erwies sich der Cholesteringehalt des Blutes bei wiederholten, zeitlich weit auseinanderliegenden Untersuchungen immer als normal (130—140 mg), einmal sogar als auffallend niedrig (60 mg).

Unser Fall scheint also den Beweis zu erbringen, daß zur Entwicklung und zum Fortschreiten eines Xanthoms die Hypercholesterinämie keine notwendige Vorbedingung ist. Wenn Anitschkoff die Vermehrung des Cholesteringehalts im Körper die Hauptbedingung für die Entstehung der Xanthomzelle nennt, wenn er die disseminierten Xanthome geradezu als „Teilerscheinung einer allgemeinen Cholesterinsteatose“ bezeichnet, wenn Lubarsch die Überschwemmung der Säfte mit lipoiden Zerfallstoffen und ihre Anhäufung in den Lymphbahnen als das wesentliche beim Zustandekommen der ausgebreiteten Xanthome erklärt, und wenn Hoeßli die Hypercholesterinämie als Grundbedingung für den xanthomatösen Prozeß bezeichnet, so sind das Behauptungen, deren Allgemeingültigkeit auf Grund des von uns beobachteten Falles in Zweifel gezogen werden muß. Unser Fall zeigt vielmehr, daß auch das in normaler Menge im Blut vorhandene Cholesterin an circumscripten Stellen der Haut zur Ablagerung und stärkeren Anhäufung kommen kann.

Über die genetischen Beziehungen der Xanthome zur Hypercholesterinämie sind drei verschiedene Anschauungen theoretisch möglich:

1. die Xanthome können die Folge der Hypercholesterinämie sein,
2. die Xanthome können die Ursache der Hypercholesterinämie sein,

3. Xanthome und Hypercholesterinämie können koordinierte Folgen einer noch unbekannten Ursache sein.

Die zweite Möglichkeit kann wohl von vornherein außer Betracht bleiben. Für die Annahme, daß die Hypercholesterinämie durch periodische Ausschwemmung aus den Cholesterindepots der Haut und evtl.

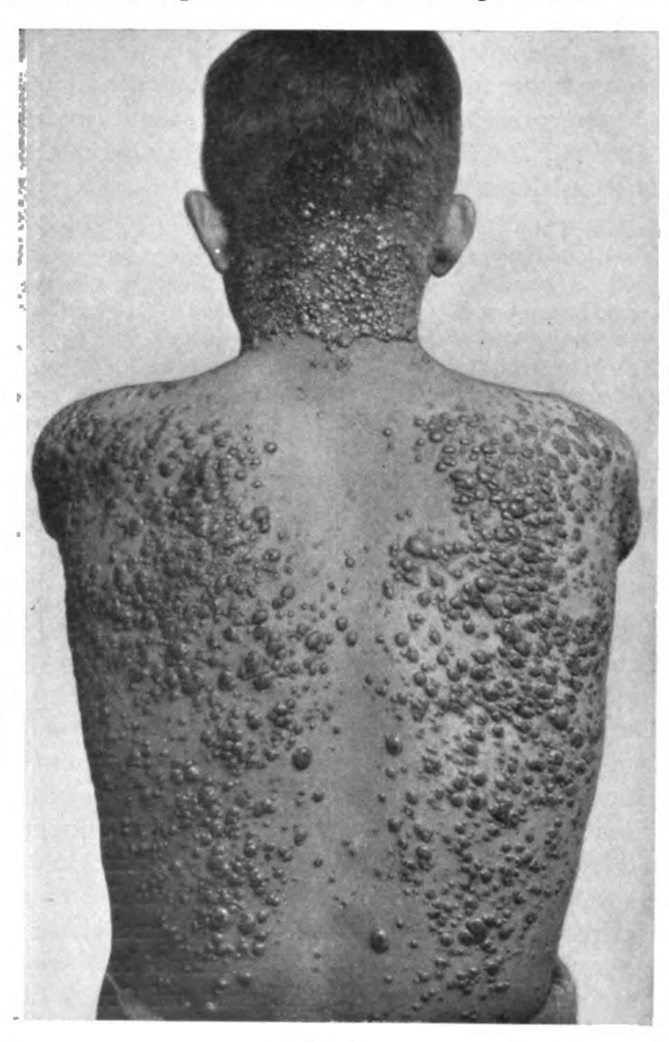


Abb. 1.

auch der inneren Organe zustande komme, lassen sich keine Tatsachen ins Feld führen. Im Gegenteil ist ja bekannt, daß zwischen der Größe der im Körper befindlichen Cholesterindepots und der Höhe der Hypercholesterinämie ein nur sehr unvollkommener Parallelismus besteht, daß vielmehr oft genug bei sehr starker und länger dauernder Hypercholesterinämie, wie sie bei Diabetes, Ikterus und Nephritis beobachtet wird,

keine Xanthome vorhanden sind. Auch konnte nach der Excision großer tumoriformer Xanthome kein wesentlicher Abfall des Blutcholesterinspiegels festgestellt werden (Hoeßli).

Viel diskutabler ist die Anschauung, daß Xanthom und Hypercholesterinämie koordinierte Folgen einer gemeinsamen Ursache dar-

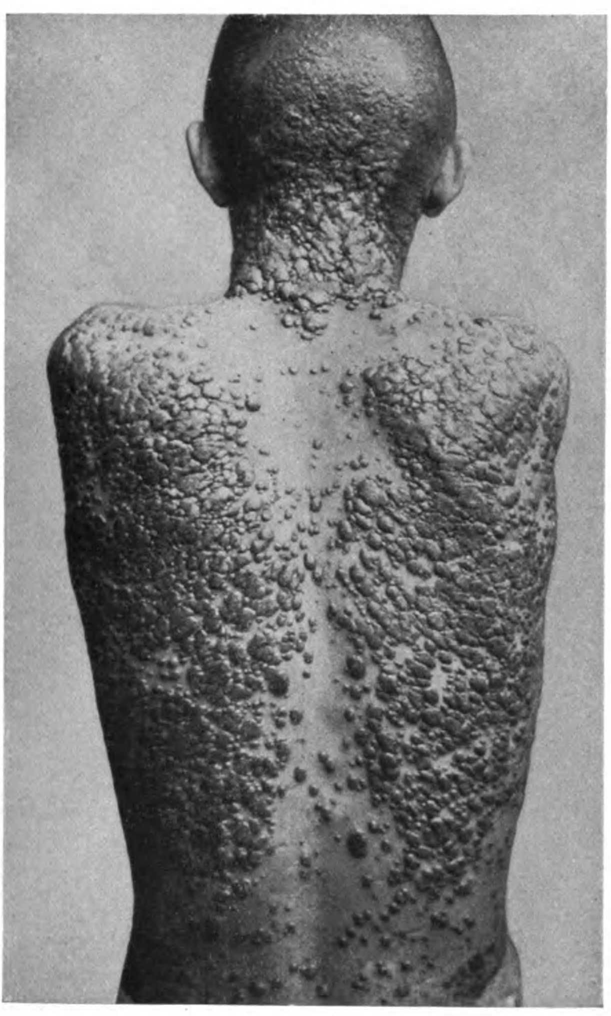


Abb. 2.

stellen. Diese Ursache könnte vor allem in einer Störung des Stoffwechsels, besonders in einer spezifischen Erkrankung der Leber gesucht werden. Aber die alte Ansicht Besniers, daß beim Xanthom die Leber stets mit im Spiele sei, hat sich bisher nicht beweisen lassen. Ist jedoch die Leber bei Xanthom erkrankt, so liegen oft sehr verschiedene pathologische Prozesse vor. Speziell könnte man sich vorstellen, daß die

Xanthome der Haut und die Hypercholesterinämie koordinierte Folgen einer xanthomatösen Lebererkrankung seien. Aber in der Leber und den Gallengängen sind Xanthome nur ganz ausnahmsweise gefunden, und überhaupt hat die besonders durch Hallopeau und Lespinay verbreitete Lehre von der visceralen Lokalisation des Xanthoms als Ursache verschiedener Krankheitserscheinungen an Kredit verloren,

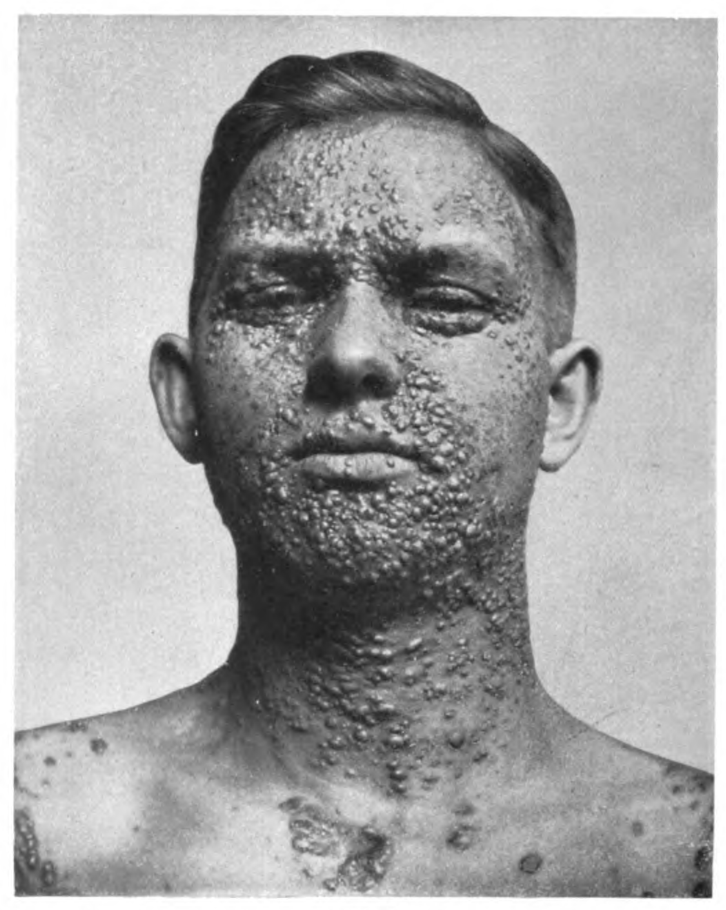


Abb. 3.

seit man weiß, daß diese Lokalisationen im Verhältnis zu dem häufigen Befallensein der Haut doch entschieden selten sind. Unser Fall wirft nun auf die Beziehungen einer eventuellen Leberxanthomatose zur Hypercholesterinämie noch ein ganz besonderes Licht. Die Hypercholesterinämie soll ja nach Aschoff und Bacmeister nicht durch übermäßige Bildung, sondern durch Retention des Cholesterins im Blut infolge abnormer Dichtigkeit des Leberfilters entstehen. Man könnte sich also vorstellen, daß eine abnorme, vielleicht morphologisch gar nicht nach-

weisbare Dichtung des Leberfilters die gemeinsame Ursache der Hypercholesterinämie und der Hautxanthome ist, und daß sich in unserem Falle nur deshalb keine Hypercholesterinämie nachweisen läßt, weil das im Blut zurückgehaltene Cholesterin alsbald in den Depots der Cutis abgelagert wird. Dann würde zum mindesten wahrscheinlich der

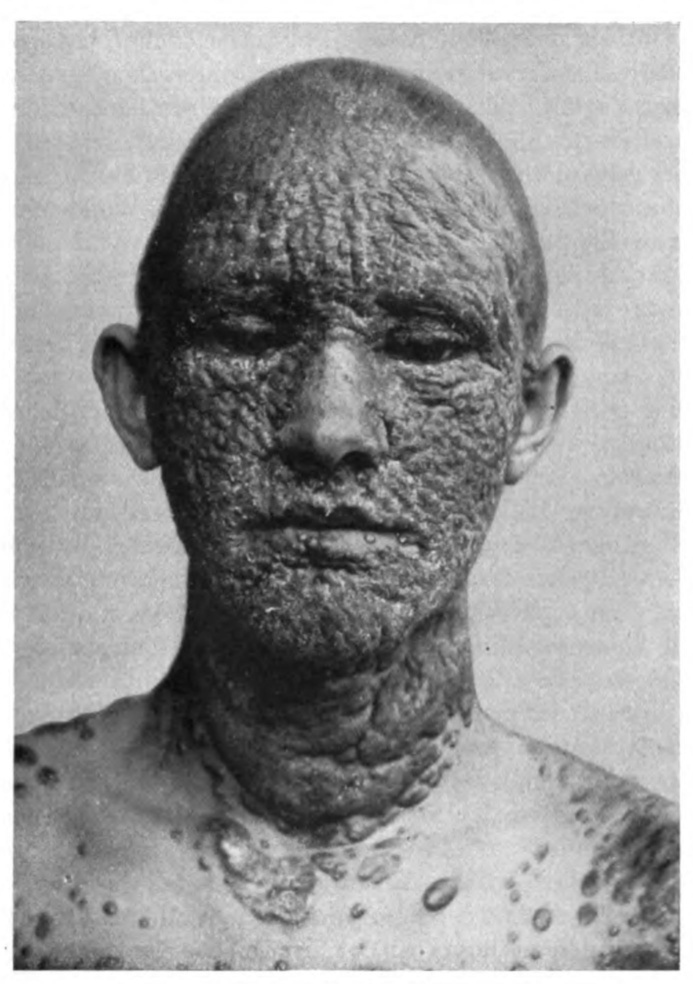


Abb. 4.

Cholesteringehalt der Galle vermindert sein. Die Untersuchung mit der Duodenalsonde (vgl. Krankengeschichte!) ergab aber für die Galle normale Cholesterinwerte. Das Leberfilter funktioniert hier also völlig normal, und trotzdem kam es zu der Bildung eines so ungeheuer ausgebreiteten Xanthoms! Wie sich das Leberfilter bei Xanthomen mit Hypercholesterinämie verhält, können erst dahingehende Untersuchungen neuer Fälle zeigen.

Nach alledem hat die Annahme, daß das Xanthom die Folge der Hypercholesterinämie sei, entschieden die größte Wahrscheinlichkeit. Welche Ursache die Hypercholesterinämie ihrerseits hat, bleibt freilich dunkel; wir wissen nur, daß die allerverschiedensten pathologischen Prozesse zu einer Vermehrung des Blutcholesterins führen können. Wenn aber auch in der Regel das Xanthom die Folge einer Cholesterinämie ist, so legt unser Fall nahe, nicht nur manche blastomähnlichen Xanthombildungen, sondern im Gegensatz zur herrschenden Ansicht auch einen (gewissen) Teil der disseminierten papulo-tuberösen Formen von dieser Regel auszuschließen. Die Hypercholesterinämie ist also nicht, wie man bisher geglaubt hat, eine obligate Ursache des Xanthoms, — wenn man nicht an die Möglichkeit denken will, daß in unserem Falle nur zeitweise eine Hypercholesterinämie bestand, und daß unsere Blutuntersuchungen zufällig sämtlich in die normalen Zwischenzeiten fielen, was mir nicht gerade wahrscheinlich erscheint, zumal das Fortschreiten des xanthomatösen Prozesses nicht schubweise, sondern ganz allmählich erfolgte.

Es ist viel darüber diskutiert worden, ob die wesentliche Ursache des Xanthoms, also der hämatogenen Cholesterosis, in einer Hypercholesterinämie oder in einer primären Konstitutionsanomalie der cholesterinspeichernden Zellen zu suchen sei. Man könnte nun meinen, daß unser Fall geeignet sei, an der Klärung auch dieser Frage, und zwar im Sinne der an zweiter Stelle genannten Möglichkeit, mitzuwirken. Wir halten aber diese ganze Fragestellung für verfehlt. Denn die Hypercholesterinämie könnte wohl genügen, um die kausale, niemals jedoch um die formale Genese, besonders die Lokalisation der Xanthome zu erklären. Da aber, worauf wir gleich näher eingehen werden, auch exogene Momente zur Erklärung dieser Lokalisation keineswegs ausreichen, so muß die spezifische Neigung bestimmter Zellen zur Speicherung von Cholesterinestern in jedem Falle als eine wesentliche Mitursache der Xanthombildung betrachtet werden. Die richtige Fragestellung geht also nicht dahin, ob eine primäre Konstitutionsanomalie bestimmter Zellen vorhanden sei; denn die Annahme einer solchen cellulären Konstitutionsanomalie ist zum Verständnis der Lokalisation des Xanthoms gar nicht zu entbehren; sondern die richtige Fragestellung forscht danach, ob diese a priori anzunehmende, spezifische Zelldisposition nur bei Hypercholesterinämie oder ob sie auch ohne diese zur Xanthombildung führen kann.

Bei der Beantwortung dieser Frage müssen wir absehen von gewissen blastomähnlichen Xanthomen, von denen man wohl allgemein annimmt, daß Hypercholesterinämie fehlen kann, was durch die hier vorliegende progressive Zelltätigkeit erklärt wird (Aschoff und Kamawura). Daß aber auch bei einem nicht blastomähnlichen Xanthom die spezifische Dis-

position der Zellen ausreichen kann, selbst ohne Hypercholesterinämie gewaltige Cholesterinspeicherungen zu bewirken, scheint, wie erwähnt, unser Fall zu beweisen.

Selbst aber, wenn in unserem Falle Hypercholesterinämie vorläge, würde man, wie wohl auch in jedem anderen Xanthomfall, die Annahme einer besonderen Cholesterophilie bestimmter Zellkomplexe machen müssen, um die Lokalisation der Xanthome zu erklären. Man hat vielfach geglaubt, daß zur Erklärung der Xanthomlokalisation exogene Reize genügen könnten, aber die Tatsachen, die man dafür ins Feld geführt hat, reichen doch bei weitem nicht aus. Allerdings läßt sich nicht bestreiten, daß äußere Irritationen gelegentlich eine provokatorische Wirkung ausüben. Schon Chauffard und Laroche beobachteten das Auftreten neuer Xanthome im Anschluß an mechanische entzündungserregende Momente; bei ihrer Patientin hatten sich alle Hautfalten, die Druck- und Kratzstellen und sogar die Einstichstellen der Pravazspritze xanthomatisiert; Hoeßli und Sickemeier beschrieben örtliches und zeitliches Zusammenfallen der Xanthomentstehung mit Gelenkrheumatismus; nach Pinkus und Pick können sich Kratzeffekte bei Pruritus senilis xanthomatös umwandeln; auch beobachteten sie das Auftreten einer Xanthochromie nach Erysipel; Jadassohn sah Xanthomatisation von Lichen Vidal einmal bei einem Patienten mit Xanthoma palpebrarum, ein anderes Mal bei einem Xanthomfall mit eigenartigen Tumoren und Arthritis deformans; nach Bloch bestimmen äußere Reize, häufige Zerrungen und dgl. die Lokalisation der Xanthome bei Hypercholesterinämie; Posner glaubt, das Xanthom besonders an dem einem Druck ausgesetzten Hautstellen beobachtet zu haben. Die Lokalisation um Laparotomienarben erwähnen Broß und Posner; auch Pinkus und Pick rechnen Narben zu den besonders disponierten Geweben. In unserem Falle gelang es weder durch wochenlanges Liegenlassen eines durch die Haut gezogenen aseptischen Fadens noch durch die per secundam intentionem erfolgende Heilung von Probeexcisionswunden Xanthome zu provozieren; auch zeigten die alten von erweichten Halsdrüsen herrührenden Narben des Patienten sich nur teilweise mit Xanthomknoten besetzt, während der größere Teil der narbigen Flächen gerade frei davon war.

Vor allem hat man Besonderheiten der Säfteströmung für die Lokalisationsgenese der Xanthome verantwortlich machen wollen. Lubarsch erklärt die Entstehung des Xanthoms durch das Zusammenwirken von Hypercholesterinämie mit längerer Zeit hindurch anhaltenden Lymphstauungen; nach ihm sind deshalb die Xanthome, wie es schon Unna gelehrt hatte, „Stauungsgeschwülste". Auch weist er darauf hin, daß an den Prädilektionsstellen des Xanthoms, an den Falten, Biegungen, Ellen- und Kniebeugen, Handtellern, Genitalien die Säfteströmung normalerweise besonders langsam sei. Entsprechend erklärt Hoeßli



das häufige Auftreten von Xanthomen in den Sehnen durch den geringen Stoffwechsel und die geringe Lymphzirkulation dieser wenig durchfeuchteten Gewebe. Und Unna macht für das Xanthoma palpebrarum eine Hypotonie des Musculus orbicularis verantwortlich, die zu einer „Fettstauung" führen soll. Aber alle diese Erklärungen genügen doch keineswegs. Tatsächlich habe ich keine Belege dafür gefunden, daß die Lymphzirkulation an den angegebenen Stellen, abgesehen von den Sehnen, besonders langsam ist. Daß bei Fällen, wie dem unsrigen, die Lymphzirkulation an den zahlreichen xanthombedeckten Stellen so viel langsamer ist als an den freigebliebenen, müßte erst bewiesen werden und würde ein sehr unerwarteter Befund sein. Auch der Hinweis auf die Verschiedenheiten in den Strömungsverhältnissen der Lymphe ist also gewiß nicht imstande, die Lokalisation des Xanthoms unserem Verständnis wesentlich näher zu bringen.

So veranlaßte schon Chvostek die Tatsache, daß die Xanthome vorwiegend in der Haut lokalisiert sind, zu dem Ausspruch, daß mechanische Momente für diese Lokalisation nicht allein maßgebend sein können. Und Anitschkoff, der Cholesterinüberladung und lokale Reizung (aseptische Fremdkörper, Granulationsgewebe) als die beiden Grundbedingungen für die experimentelle Erzeugung von Xanthomen bezeichnete, fand doch nach längerer Cholesterinfütterung seiner Versuchstiere die lokalen Reize nicht mehr nötig, da nunmehr die Makrophagen des Bindegewebes ohne weiteres zu Xanthomzellen wurden. Den Tieren mußten aber so enorme Cholesterinmengen zugeführt werden, daß Anitschkoff die Überzeugung ausspricht, beim Menschen kämen noch andere Momente als Hypercholesterinämie und lokaler Reiz für die Entstehung der Xanthome in Betracht. Diese anderen Momente können aber wohl nur in einer spezifischen Konstitutionsanomalie der cholesterinspeichernden Gewebe bezw. Zellen gesucht werden.

Die Annahme einer solchen spezifischen Cholesterophilie war schon immer selbstverständlich für diejenigen Xanthome, die den Tumoren nahestehen oder die enge Beziehungen zu den Nävis haben. Es war schon früher aufgefallen, daß in diesen Fällen die sonst so häufigen Leber- oder diabetischen Erkrankungen in der Regel fehlten. Man darf wohl annehmen, daß hier auch besonders häufig die Hypercholesterinämie vermißt wird. Freilich ist die Grenze zwischen den Xanthomtumoren (Cholesteroblastomen) und den nichttumorösen Xanthomen (der papulotuberösen Cholesterose) schwer zu ziehen. Ein Streitpunkt ist schon, ob man die reinen Xanthome, die fast nur aus Xanthomzellen bestehen, und zu denen ein Teil der Augenlidxanthome gehört, noch zu den Geschwülsten rechnen soll. Aschoff steht auf dem Standpunkt, daß er von einer Geschwulst nicht nur eine Umwandlung der adventitiellen Zellen in aufgeblähte Xanthomzellen, sondern ein unizentrisches Wachs-

tum verlangt; danach wären nur die xanthomatösen Mischgeschwülste, die Xanthofibrome, Xanthofibrosarkome und das Xanthofibrosarcoma gigantocellulare (Myelom, Riesenzellensarkom) zu den hämatogen-cholesterotischen Blastomen zu rechnen. Allerdings haben die gewöhnlichen Xanthome recht häufig auch ein ausgeprägtes fibröses Gerüst, und das Rezept von Pick und Pinkus, zu den Neoplasmen das zu rechnen, was nach Subtraktion des Cholesterins noch eine Vermehrung des Bindegewebes zurückläßt, ist deshalb nicht eindeutig, weil ja auch durch die Cholesterinablagerung leichte entzündliche Prozesse und hierdurch sekundär eine Fibrose zustande kommen könnten. Wo die fibröse Cholesterose aufhört und das Cholesterofibrom anfängt, ist also vorläufig nicht prinzipiell zu entscheiden.

Dunkel sind auch die Beziehungen des Xanthoms zu den Naevis, die in einzelnen Fällen beobachtet worden sind. Im Falle Köbners schienen z. B. die Xanthome aus angiofibromatösen Naevis zu entstehen, die allerdings in einer für solche Naevi sehr ungewöhnlichen Weise symmetrisch angeordnet waren, im Falle Hallopeaus aus Naevis pigmentosis, im Falle Cortens aus naevusartig verlagerten Talgdrüsenkeimen. Von anderen Autoren sind Xanthome in Form systematisierter Mäler, in zosterähnlicher Anordnung beschrieben worden (z. B. Hardaway).

In solchen Fällen, wie bei den blastomatösen Xanthomen, lag, wie gesagt, die Annahme, daß die beteiligten Zellen eine besondere Affinität für das Cholesterin im Blute haben, schon immer nahe. Daß aber auch zur Erklärung der Lokalisation des gewöhnlichen Xanthoms eine solche Annahme gemacht werden muß, wurde schon oben dargelegt und speziell auch an dem von uns beobachteten Fall erläutert. Es gibt also Zellen, die besondere „Receptoren für Cholesterinester" haben, und ohne das Vorhandensein einer solchen spezifischen Cholesterinophilie bliebe uns die Ätiologie aller hämatogenen Cholesterosen unverständlich. Selbst die sogenannte Xanthose oder Xanthochromie, soweit sie eine diffuse Ablagerung von Cholesterinestern in der Haut ist, setzt das Vorhandensein einer solchen Cholesterophilie der cutanen Gewebe voraus, denn wir kennen genug Fälle mit sehr hoher und länger andauernder Hypercholesterinämie, bei denen die „Xanthose" nicht eintritt. In anderen Fällen wieder (z. B. Lubarsch), tritt „Xanthose" ein, aber kein Xanthom. Solche Beobachtungen zeigen nur, wie verschieden der Grad und die Lokalisation der cellulären Cholesterophilie bei den einzelnen Menschen ist.

Ein besonderes Problem ist die Lokalisation der Cholesterophilie. Wie die meisten Stoffe, die wir als Gifte bezeichnen, eine „elektive Wirkung" entfalten, so scheinen auch die Cholesterinester zu bestimmten Geweben eine besondere Affinität zu besitzen, in erster Linie zum Bindegewebe, und hier wiederum viel mehr zu dem Bindegewebe



der Haut als zu dem der inneren Organe. Vor allem sind es die Makrophagen (Krompecher) des Bindegewebes, die bei cholesteringefütterten Kaninchen stets anisotrope Fettropfen enthalten und bei stärkerer Cholesterinisierung der Versuchstiere sich direkt in Xanthomzellen umwandeln. Interessant ist die Feststellung Anitschkoffs, daß dieselben Zellen, welche so leicht Cholesterinverbindungen aufnehmen, auch bei der vitalen Färbung besonders leicht gefärbt werden: die Kupfferschen Sternzellen der Leber, die retikulären und endothelialen Zellen der Milz, des Knochenmarks und der Lymphdrüsen und eben die Makrophagen des Bindegewebes. Allerdings gibt es Ausnahmen, z. B. die Nebennierenrinde. Die Ursache für dieses Farbstoffen und Cholesterinestern gegenüber analoge Verhalten glaubt Anitschkoff in einem gleichartigen physikalischen Zustand (Kolloide) der betreffenden Substanzen sehen zu dürfen. Bei den genannten Zellen handelt es sich aber um funktionell verwandte Zellformen, die man unter den Namen des Systems der Retikuloendothelialzellen zusammenfaßt. Die Cholesterophilie scheint also ganz wesentlich an dieses Zellensystem gebunden zu sein; Landau sagt geradezu, daß dieses System ein „intermediärer Apparat des Cholesterinstoffwechsels“ sei.

Eine weitere Frage, über die speziell der von uns beobachtete Fall Aufschluß zu geben scheint, ist die nach dem Grade der Cholesterophilie. Die Cholesterophilie der retikuloendothelialen Zellen scheint praktisch vollkommen fehlen zu können; das beweisen die Fälle, in denen trotz enormer und länger dauernder Hypercholesterinämie kein Xanthom, nicht einmal eine „Xanthose“ eintritt. In anderen Fällen aber kann die Cholesterinaffinität einen so hohen Grad erreichen, daß die cholesterinophilen Zellen auch das geringe, normalerweise im Blut vorhandene Cholesterin teilweise an sich zu reißen und aufzuspeichern vermögen. Ein derartig hoher Grad von Cholesterophilie scheint in unserem Falle vorzuliegen, da hier ja eine Vermehrung des Cholesterins im Blute nicht festgestellt werden konnte. Die Entstehung des Xanthoms wird also durch das Vorhandensein einer Hypercholesterinämie erleichtert; doch kann bei dem Vorhandensein einer besonders ausgesprochenen Cholesterophilie schon das normalerweise im Blut vorhandene Cholesterin ausreichen, die Affinität der stark cholesterophilen Zellen zu sättigen.

Über die Ursache der anatomisch nicht nachweisbaren Konstitutionsanomalie, die wir als Cholesterophilie bezeichnen, wissen wir nichts. Sie ist im Grunde ebenso rätselhaft, wie die spezifische Affinität, welche manchmal bestimmte umgrenzte Zellbezirke zum Antipyrin oder zum Salvarsan zeigen (fixe Antipyrin- und Salvarsanexantheme). Auch wissen wir nicht, ob diese Cholesterophilie bestimmter Zellkomplexe idiotypisch. d. h. durch die Zusammensetzung der Erbmasse (Idiotypus) bedingt ist,

oder ob sie erst als Folge von Außenfaktoren entsteht. Doch weisen die — allerdings nicht sehr zahlreichen — Beobachtungen von Erblichkeit bei Xanthomen darauf hin, daß auch erbbildliche Faktoren bei der Ätiologie der Cholesterophilie, wenigstens bei einem Teil ihrer Formen, eine Rolle spielen.

IV. Über Natur und Menge des im Xanthom befindlichen gelben Farbstoffs.

Die Frage nach der Ursache der gelben Farbe des Xanthoms hat bisher besonders wenig Beachtung gefunden. Man gewinnt den Eindruck, als bestände bei den Autoren die stillschweigende Voraussetzung, daß die Gelbfärbung eben von den im Xanthom befindlichen fettähnlichen Körpern herrühre, also von den Cholesterinfettsäureestern, bei denen es sich im wesentlichen um Cholesterinölsäureester handelt (Pringsheim). Nun sind aber die Cholesterinfettsäureester farblos; Stancanelli hatte deshalb guten Grund zu dem ausdrücklichen Hinweis, daß die gelbe Farbe des Xanthoms nicht durch die „fettige Infiltration", sondern durch ein Pigment ohne Eisenreaktion bedingt sei, welches „analog dem Luteïn scheint"[1]). Dieses Pigment findet sich nach der Ansicht Stancanellis „in der papillären und subpapillären Schicht des Dermas, zuweilen noch in den tieferen Schichten des Corpus Malpighii" und bildet sich seiner Ansicht nach anscheinend „aus dem Zerfall der epitheloiden und in der subepidermidalen Schicht gelegenen Elemente (?) dort, wo im normalen Zustande und in mehreren Krankheitsprozessen die Formation und das Depot von Pigment zu finden ist" (?). Wenn Stancanelli mit seiner Vermutung, daß es sich um einen dem Luteïn ähnlichen Körper handelt, recht hat, dann kann jedoch die Bildung kaum an der von ihm bezeichneten Stelle und auch nicht durch Zellzerfall zustande kommen; denn nach allem, was wir von den Luteïnen bis jetzt wissen, werden diese Farbstoffe überhaupt nicht im Körper gebildet, sondern sie entstammen der Nahrung. Auch Stancanellis Ansicht über die Lagerung des Farbstoffs in der tiefsten epidermidalen und in der subepidermidalen Schicht verträgt sich schlecht mit seiner Luteïnhypothese, da ja das Luteïn als typischer Fettfarbstoff auch in der Subcutis mit ihrem reichlichen Fettgewebe nicht fehlen kann und dort sogar ganz besonders reichlich sein muß. Überhaupt bleibt es unverständlich, warum der Farbstoff, wenn er wirklich dem Luteïn verwandt ist, gerade an den Stätten der Bildung und Ablagerung des gewöhnlichen Hautpigments liegen soll, denn über Beziehungen der Luteïne zum Melanin ist meines Wissens gar nichts bekannt.

[1]) Ich muß die Angaben über Stancanellis Darlegungen dem Ref. im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis entnehmen, da ich mir die Originalarbeit nicht verschaffen konnte.



Ich bin nun diesen Fragen nachgegangen, indem ich versucht habe, den Farbstoff aus den Xanthomen zu extrahieren. Da die Vermutung nahelag, daß in den Xanthomen der Farbstoff sehr reichlich vorhanden ist (trotzdem man sich andererseits hätte sagen können, daß die gelbe Farbe der Xanthome doch meist besonders hell, „strohgelb", sei!), und um überhaupt dem Problem der Lagerung des Farbstoffes näherzukommen, isolierte ich gleichzeitig auch den gelben Farbstoff aus dem Unterhautfettgewebe unseres Patienten.

Von den excidierten, bis in die Subcutis reichenden Hautstücken wurde das subcutane Fettgewebe sorgfältig abpräpariert. Alles nicht fett-, bzw. nicht cholesterinesterhaltige Bindegewebe wurde mit Messer und Schere nach Möglichkeit entfernt. Da die Cutis plattenartig mit Xanthommasse infiltriert war, gelang hier die Trennung der Xanthommasse von dem nicht xanthomatösen Bindegewebe sehr gut; in der Subcutis dagegen war die Isolierung des Fettgewebes schwieriger, so daß hier nicht alles makroskopisch fettfreie Bindegewebe zu entfernen ging. Nach dieser Präparation betrug die Xanthommasse 20 g, das subcutane Fettgewebe 4 g. 5 g der Xanthommasse wurden zur Wasserbestimmung verwendet; das übrige wurde, ebenso wie das Fettgewebe, mit der Schere fein zerschnitten, im Mörser zerrieben und mit dem doppelten Volumen 96 proz. Alkohol und Äther aa geschüttelt (vgl. Hymans van den Bergh). Das Ganze wurde filtriert und mit Wasser versetzt, bis sich zwei Schichten bildeten. Der Filterrückstand und die untere Schicht des Filtrats zeigten keine Spur von Gelbfärbung. Die obere Schicht wurde mittels Scheidetrichters isoliert. Nach Zusatz einiger Tropfen absoluten Alkohols erhielt ich so in beiden Fällen einen intensiv gelb gefärbten, völlig klaren ätherischen Extrakt.

Schon bei der Exzision war mir aufgefallen, daß bei einem Vergleich des Unterhautfettes mit der Xanthommasse das Fett sehr viel dunkler gefärbt erschien. Es bildete eine durchscheinende goldgelbe Masse, während die Xanthome auf dem Durchschnitt trüber und undurchsichtig waren und ein helles Graugelb darboten, etwa wie türkischer Honig. Um die Mengenverhältnisse des Farbstoffes näher zu bestimmen, bediente ich mich der von Hymans van den Bergh und Muller angegebenen kolorimetrischen Methode mit dem Autenrieth-Keil unter Verwendung einer $^1/_{25}\%$ Kaliumbichromat-Lösung als Testfarbe. Ich machte eine ganze Reihe von Messungen mit verschiedenen Verdünnungen des Extrakts[1]), meist nahm ich jedoch nur so viel Kubikzentimeter Äther als ich nicht wasserfreies Gewebe in Gramm als Ausgangsobjekt gehabt hatte. Die Resultate schwankten bei den verschiedenen Messungen für die Xanthommasse zwischen 0,5 und 0,56, für das sub-

[1]) Die Berechnung erfolgte nach der Formel: $\frac{c \cdot b}{100\,a}$ (a = g Gewebe, b = ccm ätherischer Extrakt, c = % der Normalfarbe).

cutane Fett zwischen 0,8 und 0,9. Ich darf hieraus, zumal unter Berücksichtigung der unvollkommeneren Isolierung des subcutanen Fettgewebes, den Schluß ziehen, daß in unserem Falle das subcutane Fett fast doppelt soviel Lipochrom enthielt als die Xanthommasse.

Ist aber auch der relative Lipochromwert des Xanthoms gegenüber dem des Unterhautfetts in meinem Falle gering, so wäre es trotzdem möglich, daß die gelbe Farbe des Xanthoms durch eine besondere Anhäufung von Lipochromen bedingt ist, falls nämlich die absoluten Lipochrommengen im Xanthom und im Unterhautfett unseres Patienten überdurchschnittlich hoch sind. Mit Hilfe der Wasserbestimmung, bei der sich herausstellte, daß 5,58 feuchte Xanthommasse 1,36 trockener Xanthommasse entsprachen, berechnete ich deshalb den Lipochromwert in der Xanthommasse unseres Patienten; ich erhielt einen Lipochromgehalt von 2,0—2,3 in 1 g trocknen Stoffes. Vergleicht man nun diese Zahl mit den Werten, die van den Bergh und Muller bei etwa 40 Patienten für 1 g trocknen Fettes gefunden haben, unter Berücksichtigung des Umstandes, daß das Fett unseres Patienten etwa doppelt soviel Lipochrom enthalten haben mag als die Xanthommasse, so ergibt sich, daß die Lipochromwerte unseres Patienten sicher nicht besonders hoch waren, sondern durchaus dem Durchschnitt entsprachen[1]). Auch ich fand in einem Kontrollfall (Mammafett) 10 mal soviel Lipochrom (8,2) als im Unterhautfett unseres Patienten. Es lag also weder eine besondere „Luteïnophilie" des Xanthoms gegenüber dem Unterhautfett vor, noch überhaupt eine besondere Anhäufung lipochromen Farbstoffs in den untersuchten Geweben unseres Patienten. Die (vorstehenden Untersuchungen wurden im Laboratorium des Herrn Prof. Schmitz, Physiologisches Institut der hiesigen Universität, angestellt, dem ich auch an dieser Stelle für sein Entgegenkommen meinen Dank sagen möchte.)

Die nächste Frage war die nach der Natur des im Xanthom vorhandenen Lipochroms. Nach Borodin und Willstätter können diejenigen Lipochrome, welche am häufigsten vorkommen, in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die Pigmente der ersten Gruppe, Kohlenwasserstoffe, deren Hauptrepräsentant das Carotin ist, lösen sich in Petroleumäther leicht, in Alkohol schwer; die Farbstoffe der zweiten Gruppe, sauerstoffhaltige Körper, zu denen vor allem das Xanthophyll gehört, verhalten sich umgekehrt. Manche Tiere, wie die Rinder, können nur Carotin, andere, wie die Hühner, nur Xanthophyll resorbieren. Beim Menschen

[1]) Ein unmittelbarer Vergleich mit den Zahlen van den Berghs ist eigentlich nicht möglich, da van den Bergh $^1/_{24}$%, ich dagegen $^1/_{25}$% Kaliumbichromat-Lösung verwendete. Doch ist der Unterschied so gering, daß er hier außer acht bleiben kann.



kommen Carotin und Xanthophyll meist gemischt vor; oft überwiegt das Carotin, manchmal finden sich gleiche Mengen; in den Geweben fehlt das Xanthophyll zuweilen ganz (Hymans van den Berg und Muller).

Ich bemühte mich nun zu entscheiden, ob das Xanthomgewebe bezüglich seiner Affinität zu den beiden Lipochromkomponenten ein besonderes Verhalten zeigt. Zuerst untersuchte ich zwei Kontrollfälle (Mammafett und subcutanes Fett von Fußrücken und Fußsohle). Ich extrahierte das Lipochrom wie oben beschrieben, dampfte den Äther im Vakuum vorsichtig ab und brachte zu der zurückbleibenden goldgelben öligen Flüssigkeit ein Gemisch von gleichen Teilen absoluten Methylalkohols und Petroleumäthers; dazu tropfte ich so viel Wasser, daß der Alkohol etwa 90 proz. wurde. Ich erhielt in beiden Fällen eine intensiv gelbe Petroleumätherschicht (Carotin), während die alkoholische Schicht nur Spuren von Gelbfärbung aufwies (Xanthophyll). Bei meinem Patienten dagegen waren sowohl von der Xanthommasse wie von dem subcutanen Fett beide Schichten deutlich gefärbt, doch war auch hier die Carotinschicht etwas stärker gelb. Dieser Unterschied zwischen Carotin und Xantophyll war bei der Xanthommasse geringer als beim Unterhautfett; die Färbung der oberen zur unteren Schicht verhielt sich bei dem Fettgewebe wie 45 : 26, bei der Xanthommasse wie 32 : 29 (mit dem Autenrieth-Keil bestimmt). Das Xanthom enthielt also relativ mehr Xanthophyll als das subcutane Fett. Ob diesem Befunde eine prinzipielle Bedeutung zukommt, wird sich erst sagen lassen, wenn derartige Bestimmungen bei einer größeren Anzahl von Xanthomfällen vorgenommen worden sind. Da das Verhältnis des Carotins zum Xanthophyll in den einzelnen Geweben des menschlichen Körpers keine Gesetzmäßigkeit erkennen läßt (Hymans van den Bergh), so besteht sehr wohl die Möglichkeit, daß die anscheinend besonders große Xanthophyllaffinität der Xanthome bei unserem Patienten nur ein zufälliger Nebenbefund ist.

Aus der Erkenntnis, daß der gelbe Farbstoff der Xanthome aus Carotin und Xanthophyll besteht, lassen sich einige Folgerungen für die Klinik dieser Dermatosen ziehen. Erstens muß der Umstand, daß die Glycerinfettsäureester enthaltenden Lipome im Gegensatz zu den Cholesterinfettsäureester enthaltenden Xanthomen die gelbe Färbung vermissen lassen, weniger oder gar nicht darauf zurückgeführt werden, daß die Xanthome mehr gelbes Pigment besitzen; denn es ist a priori und nach unseren Befunden wahrscheinlich, daß in den Lipomen dieses Pigment nicht in geringerer Menge vorhanden ist. Der klinische Unterschied in der Färbung dieser Tumoren ist also nicht auf Unterschiede ihres Farbstoffgehaltes zurückzuführen (unsere Befunde illustrieren ja sogar die Möglichkeit, daß die Xanthome im Vergleich zum Fett besonders lipochromarm sind!), sondern auf die verschiedene Dicke der über



ihnen vorhandenen Gewebsschichten. Die Xanthome sind eben typisch cutane, die Lipome subcutane Bildungen. Es ist ja auch aus der Histologie der Xanthome bekannt, daß zwischen ihnen und der Epidermis gewöhnlich nur ein schmaler Saum besteht; in einzelnen Fällen waren sie sogar epidermidal (Fisahn, Pollitzer).

Weiterhin folgt aus der Lipochromnatur der Xanthomfarbe, daß die Farbe der Xanthome durch die Nahrung beeinflußbar sein muß, weil ja der Lipochromgehalt des menschlichen Organismus überhaupt von der Nahrung in entscheidender Weise abhängt (Hymans van den Bergh). Diesbezügliche klinische Beobachtungen sind mir in der Literatur nicht aufgestoßen.

Carotin und Xanthophyll entfärben sich bei Belichtung unter Aufnahme von Sauerstoff (Arnaud). Auf Grund dieser Tatsache scheint mir die Vermutung berechtigt, daß auch die gelbe Farbe der Xanthome unter dem Einfluß des Lichtes bei lipochromarmer Ernährung heller werden muß. Es ist aber sehr schwer, den Einfluß des Lichtes und der Ernährung auf die gelbe Xanthomfarbe zu beurteilen, weil ja die Farbe, die wir klinisch am Xanthom wahrnehmen, außer vom Lipochromgehalt noch von einer ganzen Reihe anderer variabler Faktoren abhängt. Vor allem kann die gelbe Farbe beeinflußt und verdeckt werden durch aktive Hyperämie, Stauung und Teleangiektasen, ferner durch vermehrte Bildung und Ablagerung des gewöhnlichen melanotischen Pigments; beides trat in unserem Falle sehr deutlich in die Erscheinung. Es können aber auch Hämorrhagien und die dadurch zur Ablagerung gelangenden eisenhaltigen Derivate des Blutpigments das Farbbild des Xanthoms verändern (Fischel), und schließlich können auch eisenfreie Hämoglobinderivate, deren wichtigster Vertreter das Bilirubin ist, von Einfluß sein (Ikterus). Beruht also auch die gelbe Färbung des Xanthoms, wenn Ikterus fehlt, wohl immer auf seinem Lipochromgehalt, so ist seine Gesamtfärbung doch noch von vielen anderen stark wechselnden Momenten abhängig.

V. Die Formen der Cholesterosis und das Verhältnis der sog. Xanthosis zur Cholesterochromie.

Bei einem Leiden, das in so vielen stark verschiedenen Formen auftritt wie das Xanthom, ist das Bedürfnis nach einer Schaffung von Untergruppen besonders groß. Denn wenn auch eine solche „Systematisierung“ von Hautkrankheiten zu Spielereien ausarten kann, so ist doch eine gewisse Sonderung von Gruppen und Untergruppen im Interesse des Lehrens gar nicht zu entbehren. Die Xanthome kann man einteilen

1. nach der Lokalisation,
2. nach der Form,
3. nach dem Zeitpunkt des Auftretens,



4. nach dem histologischen Bilde,
5. nach der Kombination mit Stoffwechselstörungen.

Die Lokalisation kann diffus, mehr oder weniger isoliert, disseminiert oder generalisiert sein. Wird der mit den Xanthomen wesensgleiche Prozeß diffus angetroffen, so spricht man allerdings nicht von Xanthom, sondern von „Xanthose" oder Xanthochromie. Auch bei dieser Xanthose handelt es sich aber um eine Cholesterininfiltration der Haut, wie Lubarsch dadurch sicherstellen konnte, daß er hierbei die Lymphbahnen stellenweise mit Cholesterintropfen und -wülsten ausgefüllt fand, während Pick und Pinkus große Mengen büschelartig angeordneter Krystallnadeln in der Cutis beschrieben. Da dieser Prozeß mit dem Xanthom in seinem Wesen übereinstimmt und alle Übergänge zu ihm zeigt, ist die Abtrennung der „Xanthose" vom Xanthom nicht glücklich. Handelt es sich doch bei beiden nur um verschiedene Ausbildungsgrade bezw. verschiedene Lokalisierung einer hämatogenen Cholesterosis!

Über die Xanthose oder Xanthochromie, die also ihrem Wesen nach eine diffuse Cholesterose oder eine Cholesterochromie ist, herrschen vielfach sehr unklare Vorstellungen. Sie finden ihren hauptsächlichsten Grund in der unglücklichen Nomenklatur, welche sich an ein durch sehr verschiedene Ursachen zustande kommendes klinisches Symptom, die diffuse Gelbfärbung, knüpft. Unter Xanthosis werden deshalb auch vielfach Dinge verstanden, die dem Xanthom sehr fern stehen. So identifizieren viele Autoren, besonders Franzosen, die Xanthose mit der Färbung beim acholurischen Ikterus, in erster Linie bei der Cholémie familiale, während andere unter „Xanthose" eine von Gallenfarbstoffen unabhängige Gelbfärbung (Jarisch) verstehen, ohne (Lesser, Bürger) oder fast ohne (Umber) Beteiligung der Konjunktiven und der inneren Organe (Lubarsch). Der Stuhl ist bei dieser Xanthosis normal gefärbt, Harn, Schweiß und Speichel farblos (Umber). Das Leiden wird besonders bei Diabetikern angetroffen (Xanthosis diabetica), kommt aber auch bei völlig Gesunden, höchstens an Dyspepsie Leidenden vor; in diesem Falle sind besonders die Nasolabialfalten, die Palmae und Plantae ergriffen (Salomon, Hymans van den Bergh). Die Ursache dieser Xanthosis sind die Carotinoide oder Lipochrome oder Luteïne (Hymans van den Bergh), vor allem deren Hauptvertreter, das Carotin und das Xanthophyll. Diese Xanthosis ist also einfach eine „Luteïnochromie", und zwar teils eine „Carotinochromie", teils eine „Xanthophyllochromie", und sie hat folglich mit dem Xanthom unmittelbar nichts zu tun, wo nicht die Träger dieser Luteïne Cholesterinester sind.

Die Differentialdiagnose zwischen Luteïnochromie und xanthomatöser Gelbfärbung (Cholesterochromie) ist klinisch um so weniger zu stellen als ja auch das Cholesterin seine gelbe Farbe, wie oben gezeigt

wurde, letzten Endes seinem Luteïngehalt verdankt. Die Diagnose kann deshalb nur gesichert werden einerseits durch den Nachweis einer „Hyperluteïnämie", die bei der Luteïnochromie stets vorhanden sein soll (Salomon), während sie bei der Xanthomatosis fehlen kann, andererseits durch den mikroskopischen Nachweis der Cholesterinester in der Haut. Der Nachweis der Hypercholesterinämie ist für die Differentialdiagnose anscheinend nicht verwertbar, da eine Lipämie und infolgedessen auch eine Hypercholesterinämie bei der Luteïnochromie sehr oft vorhanden ist (der Lipoidreichtum des Serums erhöht möglicherweise die Löslichkeit des Farbstoffs), und da bei der Cholesterochromie die Hypercholesterinämie vielleicht fehlen kann, entsprechend dem Fehlen der Hypercholesterinämie bei ausgebreiteter papulo-tuberöser und tumoriformer Hautcholesterose in unserem Falle.

Der Ausdruck Xanthosis, wie er zur Zeit gebraucht wird, ist also ein Sammelbegriff, der die Cholesterochromie, den (acholurischen) Ikterus, die Luteïnochromie und möglicherweise noch anderes in sich begreift. Es wäre deshalb zweckmäßig, in Fällen, bei denen es sich um eine diffuse Cholesterose handelt, in Zukunft nicht von „Xanthose", sondern von Cholesterochromie zu sprechen.

Abgesehen von der diffusen Cholesterochromie kann die Cholesterosis der Haut lokalisiert, und zwar mehr oder weniger isoliert, disseminiert oder generalisiert sein. Zu den isolierten Xanthomen rechnet man besonders die tumorartigen, die systematisierten und die häufigen palpebralen, die freilich auch nicht selten mit disseminierter Ausbreitung der Xanthome vergesellschaftet sind (wie es auch unser Fall demonstriert) oder ihr voraufgehen (van Lint, Posner, Gastou). Als generalisiert wird man eine Xanthomerkrankung besonders dann bezeichnen, wenn, wie in dem Falle von Lubarsch und Broß, auch die inneren Organe in hohem Maße an der Cholesterisation beteiligt sind. In unserem Falle kann man wegen der Beteiligung der Schleimhaut bis zu den Tonsillen, der hinteren Rachenwand und dem Larynx herab schon von einem Übergang zur Generalisierung sprechen.

Was die Form der Xanthome anbelangt, so unterscheidet man (wenn wir von der Cholesterochromie, die ja ihrem Wesen nach auch dazu gehört, absehen) plane, papulo-tuberöse und tumoriforme (Xanthomes en tumeurs). Die planen werden besonders häufig an den Augenlidern und an den Falten der Vola manus (Xanthoma striatum) angetroffen, können aber auch disseminiert sein (Abrahams). Den papulotuberösen gehörte unser Fall an, als er in unsere Beobachtung kam; doch entwickelten sich viele der Knötchen mit der Zeit zu recht ansehnlichen Tumoren.

Nach dem Zeitpunkt des Auftretens kann man das konnatale (kongenitale) Xanthom, das Xanthoma juvenile, das Xanthom der Er-



wachsenen und das präsenile Xanthom unterscheiden. Auf die Abgrenzung des Xanthoma juvenile legen auch jetzt noch manche Autoren einen großen Wert, da es sich abgesehen von seiner Entstehung vor der Pubertät durch Fehlen einer Lebererkrankung, durch familiäres Auftreten und durch seltenes Befallensein der Augenlider besonders kennzeichnen soll (Arzt). Doch ist in Wirklichkeit die Abgrenzung auch dieser Form keine so scharfe. Auch in unserem Fall ließ sich eine Beteiligung der Leber in weitem Maße ausschließen, selbst die Galaktoseprobe war negativ, und trotzdem war das Leiden erst einige Zeit nach der Pubertät aufgetreten. Das Xanthom der Augenlider ist meist in seinem Auftreten ausgesprochen präsenil.

Viel Mühe hat man darauf verwandt, die Xanthome nach ihrem histologischen Bilde zu differenzieren. Den größten Anklang fand hier die Idee von Kammer und Aschoff, zwischen echten Xanthomen und Xanthelasmen zu unterscheiden. Die echten Xanthome, die wiederum in reine, nur aus Xanthomzellen bestehende Xanthome und in Mischgeschwülste (cholesterotische Fibrome, Fibrosarkome usw.) zerfallen, und die gewöhnlich mehr oder weniger isoliert auftreten sollen, unterscheiden sich von den meist disseminierten Xanthelasmen dadurch, daß sie nicht wie die letzteren aus entzündlichem Rundzellengewebe hervorgehen und im Zentrum Zeichen des Zerfalls zeigen sollen. Aber abgesehen davon, daß der Ausdruck Xanthelasmen durch diese Einteilung eine unglückselige Doppelbedeutung bekommt, weil er bisher gewöhnlich auf die, meist zu den „reinen Xanthomen" gehörenden Augenlidxanthome angewandt wurde (Hutchinson), werden die histologischen Unterschiede der beiden genannten Xanthomgruppen neuerdings, besonders von französischen Autoren geleugnet, so daß also die Einteilung der Xanthome nach ihrem histologischen Bilde noch eine offene Frage ist.

Die Betrachtung der Cholesterosen nach klinischen Gesichtspunkten kann uns zu einer Einteilung der Xanthome nach ihrer Kombination mit Stoffwechselstörungen veranlassen. Wir können vor allem drei Unterabteilungen machen: ohne Stoffwechselstörungen, vermutlich mit Stoffwechselstörungen, nachweislich mit Stoffwechselstörungen. Zu den Cholesterosen der Haut, bei denen eine Stoffwechselstörung nicht besteht, gehören erstens die entzündlich-degenerativen Cholesterosen (sog. Pseudoxanthome), und zweitens ein Teil der isolierten Xanthome: die blastomatösen Xanthome (die Mischtumoren Aschoffs) und die systematisierten nävusartigen.

Den Xanthomen, die vermutlich mit Stoffwechselstörung einhergehen, kann man die palpebralen zuzählen, bei denen zwar Leberleiden relativ selten, Hypercholesterinämie nach den bisher vorliegenden Befunden aber recht häufig ist, das Xanthoma multiplex juvenile, für das bezüglich Leberleiden und wohl auch bezüglich Hypercholesterinämie



das gleiche gilt, und das Xanthoma multiplex der Erwachsenen, bei dem zwar Leberleiden sehr häufig sind, das aber gelegentlich, wie unser gründlich durchuntersuchter Fall zu beweisen scheint, ohne jede nachweisbare Stoffwechselstörung und selbst ohne jede Spur von Hypercholesterinämie auftreten kann.

Zu den hämatogenen Cholesterosen mit nachweisbarer Stoffwechselstörung kann man erstens die Cholesterochromie rechnen, von der wenigstens bisher ein sicherer Fall ohne interne Komplikation nicht beobachtet worden ist; sodann die besonders beim Xanthom der Erwachsenen so häufigen hepatischen Xanthome mit Ikterus (ikterische Xanthome) oder ohne solchen, denen auch ein Teil der Xanthomata palpebrarum anzugliedern ist; schließlich die Xanthome bei Diabetes mellitus (Xanthoma diabeticorum), bei Diabetes insipidus (Ausset, Sequeira, Spillmann) und bei Pentosurie (Colombini). Bei dem Fall Colombinis ist es allerdings nicht sicher, ob nicht ein larvierter Diabetes mellitus vorlag (Jadassohn).

VI. Das Xanthoma diabeticorum und das „Xanthoma pseudodiabeticum".

Klinisch nimmt das Xanthoma diabeticorum eine sehr eigentümliche Sonderstellung ein. Es ist charakterisiert durch disseminierte, papulöse Efflorescenzen mit mehr oder weniger starker entzündlicher Rötung, durch ein häufiges Freibleiben der Prädilektionsstellen der nichtdiabetischen Xanthome (Augenlider, Hand- und Fußflächen, Kniee und Ellenbogen), durch stärkeres Hervortreten subjektiver Symptome (Jucken und Schmerzen) und durch die Akuität des Verlaufs. Das Xanthoma diabeticorum gilt als ein Repräsentant derjenigen Gruppe der Hautkrankheiten, die Jadassohn als „spezifische Stoffwechseldermatosen" zusammengefaßt hat, gehört also zu der Gruppe derjenigen Hautleiden, die mit einer bestimmten Stoffwechselstörung in engstem Zusammenhang stehen und ohne die betreffende Stoffwechselstörung nicht angetroffen werden.

Daß die in früherer Zeit als Xanthoma diabeticorum ohne Diabetes beschriebenen Fälle nicht beweisend waren, hat Jadassohn auf dem 5. internationalen Dermatologen-Kongreß dargelegt. Das gleiche gilt für den Fall von Morris, da es sich hier nur um eine ganz aphoristische Diskussionsbemerkung handelt. Ein Fall von Pusey und Johnstone bildet eine Art Übergangstypus zum Xanthoma diabeticorum; doch liegt hier ein Diabetes insipidus vor. Als „Xanthoma multiplex pseudodiabeticum" bezeichnet Lebedew einen Fall, der klinisch einen „Übergang zwischen Xanthoma vulgare und Xanthoma diabeticorum" darstellt. Bei ihm wurde zwar kein Zucker im Harn gefunden, doch schließt das wohl einen Diabetes nicht aus, da bekanntlich bei Diabetes die Glykosurie zeitweise fehlen kann, und da die Probe auf alimentäre



Glykosurie offenbar nicht gemacht worden ist (das Original war mir nicht zugänglich). Die Knötchen waren „meist nur erbsengroß", waren folglich zum Teil größer als es beim typischen Xanthoma diabeticorum der Fall ist.

Diesen, dem Xanthoma diabeticorum nahestehenden Xanthomen bei diabetesfreien Patienten schließt sich unser Fall an. Auch bei unserem Patienten sind fast alle wichtigen Anzeichen des Xanthoma diabeticorum vorhanden. Das Exanthem ist disseminiert, die Efflorenscenzen waren, als der Patient in unsere Behandlung kam, als papulo-tuberös zu bezeichnen und überschritten selbst da, wo sie konfluierten, nicht die Größe einer Bohne; mit der Zeit wuchsen sie allerdings erheblich. Fast alle Efflorescenzen haben einen deutlich entzündlich-geröteten Hof, ein Symptom, das beim nichtdiabetischen Xanthom selten ist. Die strohgelbe, typisch xanthomatöse Verfärbung wird bei vielen Krankheitsherden erst bei Diaskopie deutlich; einzelne in der Umgebung der am meisten befallenen Körperpartien verstreute Efflorescenzen haben das Aussehen kleiner entzündlich geröteter Papeln, bei den Xanthomen des Gesichts war ohne Anwendung der Diaskopie die gelbe Verfärbung anfangs nur im Zentrum zu sehen, so daß ich beim ersten Anblick des Patienten glaubte, einen pustulösen Ausschlag vor mir zu haben, ein Eindruck, der für das Xanthoma diabeticorum besonders charakteristisch ist (Jarisch).

An der Lokalisation des Exanthems ist bei unserem Patienten auffällig, daß die Akren, d. h. also die kühlsten Teile des Körpers frei sind: Nase, Ohren, Hände, Füße. Auch die vom nichtdiabetischen Xanthom bevorzugte Knie- und Ellbogengegend ist nicht besonders befallen. Im Gegensatz zum typischen Xanthoma diabeticorum sind allerdings Hals und Gesicht mit ergriffen. Es ist aber bekannt, daß die Lokalisation des diabetischen Xanthoms keine strenge ist, daß auch Gesichtsxanthome, Augenlidxanthome, und selbst palmare und plantare Streifen dabei vorkommen. Im Wesen des Xanthoma diabeticorum liegt es hingegen wieder, daß die Mundschleimhaut mitbeteiligt ist, was sonst sehr selten gefunden wird (Joseph).

Sehr auffällig sind in unserem Falle die subjektiven Symptome. Das Jucken war zeitweise so heftig, daß durch das Kratzen über den Schulterblättern und besonders am Hinterkopf torpide Pyodermien auftraten. Ein wichtiges Symptom bildet in unserem Falle auch die sehr große Schmerzhaftigkeit, da es sich um einen recht verständigen und keineswegs empfindlichen Patienten handelt, und da die auf leichten Druck eintretenden lebhaften Schmerzäußerungen sich nur bei der Berührung ganz bestimmter Punkte einstellen. Als besonders empfindlich erwies sich das Zentrum des großen, über der rechten Mammilla befindlichen Herdes; ein besonderer Palpationsbefund war an den schmerz-

empfindlichen Stellen nicht zu erheben. Spontane Schmerzhaftigkeit, wie in den Fällen von Sutton und Bettmann, fehlte.

Auch das Auftreten und der Verlauf des Leidens fügt sich dem Bilde des Xanthoma diabeticorum ganz gut ein. Der Beginn fiel in die Zeit nach der Pubertät, die Ausbreitung erfolgte, wie schon die entzündliche Rötung der Efflorenscenzen beweist, ziemlich plötzlich innerhalb 8—12 Wochen, wenn auch der eigentlichen Eruption einzelne Knötchen schon etwa zwei Jahre voraufgingen. Das Exanthem zeigte eine gewisse, beim nichtdiabetischen Xanthom des Erwachsenen nur ganz ausnahmsweise und dann meist als Folge besonderer Umstände (Kachexie, Operationen) beobachtete Neigung zur Involution einzelner Knötchen.

In wirklichem Gegensatz zum typischen Xanthoma diabeticorum steht außer der immer mehr zunehmenden Größe der Efflorescenzen eigentlich nur die Tatsache, daß der Patient einen normalen Ernährungszustand zeigte. Dieses Symptom ist freilich wenig ausschlaggebend, weil es von der Regel, daß die Patienten mit Xanthoma diabeticorum fettleibig sind, genug Ausnahmen gibt. Zudem findet die häufige Fettleibigkeit dieser Leute wohl einfach darin ihren Grund, daß überhaupt der Diabetes Fettleibige, wenn auch nicht ausschließlich befällt (Diabète maigre), so doch bevorzugt. In unserem Falle liegt aber kein Grund zur Obesitas vor, weil ja eben auch der Diabetes fehlt. Von Diabetes war — auch bei Zuhilfenahme aller Untersuchungsmethoden — nichts nachzuweisen.

Der von uns beobachtete Fall zeigt also, daß das bekannte Symptomenbild des Xanthoma diabeticorum auch von Fällen ohne Diabetes mellitus und überhaupt ohne jede nachweisbare Stoffwechselstörung in einer recht weitgehenden, wenn auch nicht vollkommenen Weise nachgeahmt werden kann.

VII. Ergebnisse.

1. Xanthom und Pseudoxanthom (Aschoff) gehören ihrem Wesen nach zusammen, da es sich bei beiden um eine Cholesterinerkrankung vornehmlich der Haut handelt; sie unterscheiden sich aber durch die Genese der pathologischen Cholesterinanhäufung, da das Xanthom eine hämatogene, das Pseudoxanthom eine entzündlich-degenerative Cholesterosis darstellt.

2. Der Regel nach ist das Xanthom zum Teil die Folge einer Hypercholesterinämie; es gibt aber Fälle, in denen die Cholesterophilie bestimmter kutaner Gewebsbezirke so groß ist, daß auch bei in normaler Menge im Blut vorhandenem Cholesterin, dieses aus dem Blut ausgezogen und im Gewebe abgelagert wird.

3. Die Hypercholesterinämie ist also im Gegensatz zu den bisher vertretenen Anschauungen keine obligate Bedingung für die Entstehung

und das Fortschreiten xanthomatöser Prozesse; dagegen kann in keinem Falle die Genese des Xanthoms verständlich werden ohne die Annahme einer spezifischen Konstitutionsanomalie der betreffenden Zellkomplexe im Sinne einer Cholesterophilie, d. h. einer gesteigerten Affinität zu Cholesterinfettsäureestern.

4. Die Entstehung der Xanthomatosis in unserem Falle kann nicht durch eine Störung der Ausscheidungsfähigkeit der Leber für Cholesterin erklärt werden, da der Cholesteringehalt der Galle nicht vermindert war.

5. Die gelbe Farbe des Xanthoms wird nicht durch die Cholesterinester, sondern durch besondere Pigmente bedingt, die zur Gruppe der Luteïne (Carotinoide, Lipochrome) gehören. Doch scheint die Affinität der im Xanthom befindlichen Ester zu den Lipochromen nicht besonders groß zu sein, da das subcutane Fett fast doppelt so viel Lipochrom enthielt wie die Xanthommasse, und da auch der absolute Wert des Lipochroms in den Xanthomen unseres Patienten gering war.

6. In unserem Falle waren sowohl in der Xanthommasse wie im Unterhautfett beide Hauptrepräsentanten der Luteïne, also Carotin und Xanthophyll vorhanden, und zwar etwas mehr Carotin als Xanthophyll. In der Xanthommasse war die Differenz zwischen dem Carotin- und Xanthophyllgehalt geringer, die Xanthome enthielten also relativ mehr Xanthophyll als das subcutane Fett.

7. Mit dem Ausdruck Xanthosis werden eine Reihe völlig wesensverschiedener Dinge bezeichnet, deren gemeinsames klinisches Symptom in einer Gelbfärbung der Haut besteht; es erscheint deshalb wünschenswert, die auf einer diffusen Cholesterose der Haut beruhenden Gelbfärbungen unter der Bezeichnung Cholesterochromie aus dem Sammelbegriff der Xanthose auszuscheiden.

8. Das bekannte Symptomenbild des Xanthoma diabeticorum kann auch von Fällen ohne Diabetes und überhaupt ohne jede nachweisbare Stoffwechselstörung in recht weitgehendem, wenn auch nicht vollkommenem Maße nachgeahmt werden.

Literatur.

[1]) Abrahams, A case of generalized Xanthoma planum in a child. (Ref.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **97**, 124. 1909. — [2]) Anitschkoff, Über experimentell erzeugte Ablagerung von Cholesterinestern und Anhäufung von Xanthomzellen im subcutanen Bindegewebe des Kaninchens. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2555. — [3]) Anitschkoff, Über vitale Färbung und Cholesterinspeicherung im Organismus. Med. Klinik 1914, S. 465. — [4]) Anitschkoff, Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von Cholesterinfetten im subcutanen Bindegewebe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **120**, 627. 1914.— [5]) Apert, Péchery et Rouillard, Mesure de la cholestérinémie chez des diabétiques. Compt. rend. de la soc. de biol. **25**, 5. 1912. — [6]) Arnaud, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **100**, 751. 1885; **102**, 1119 u. 1319. 1886; **104**, 1293. 1887; **109**, 911. 1889 (zit. nach Hymans van den Bergh). — [7]) Arning, Ein Fall



von familiärer Xanthomatose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **105**, 290. 1910. — [8]) Arning und Lippmann, Essentielle Cholesterinämie mit Xanthombildung. Zeitschr. f. klin. Med. **89**, 107. 1920. — [9]) Arzt, Beiträge zur Xanthomfrage. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **126**, 809. 1919. — [10]) Aschoff, Zur Morphologie der lipoiden Substanz. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **47**, 1. 1910. — [11]) Aschoff, Zur Frage der Cholesterinesterverfettung beim Menschen. Festschrift Unna 1910, II, S. 23. — [12]) Ausset, Soc. méd. des hôpit. 3. Febr. 1899 (zit. nach Joseph). — [13]) Autenrieth und Funk, Über kolorimetrische Bestimmungsmethoden: Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in den Organen. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1243. — [14]) Bacmeister, Cholelithiasis. Jena 1909. — [15]) Bacmeister und Havers, Zur Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 385. — [16]) Bauer und Skutezky, Zur Pathologie der Blutlipoide mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 830. — [17]) Bering, Xanthoerythrodermie. Iconographia dermatologica. Taf. LII. Berlin u. Wien 1900. — [18]) Besnier, Traduct. de Kaposi. 2. Aufl. **2**, 325. — [19]) Bettmann, Xanthoma striatum volae manus. (Dem.) 10. Kongr. d. Dtsch. dermatol. Ges. 1908, S. 379. — [20]) Bloch, Diskussionsbemerkung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **109**, 528. — [21]) Borodin, zit. nach Willstätter und Stoll. — [22]) Braendle, Ein Fall von multiplen Xanthomen. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **94**, 412. 1909. — [23]) Braunisch, Xanthomatosis und Cholesterinämie. Inaug.-Diss. Breslau 1920. — [24]) Broß, Beiträge zur Kenntnis der generalisierten Xanthomatose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**, Beih. S. 145. — [25]) Bunch, Xantho-erythrodermia perstans. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **117**, 717. 1914. — [26]) Bürger, Xanthosis diabetica. (Dem.) Med. Klinik 1919, S. 275. — [27]) Bürger und Beumer, Zur Lipoidchemie des Blutes. Über die Verteilung von Cholesterin, Cholesterinestern und Lecithin im Serum. Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 112. — [28]) Chauffard et Laroche, La semaine médicale 1910, S. 241. — [29]) Chauffard, Laroche et Grigaut, Ann. de méd. 8, 69. 1920. — [30]) Chauffard, Laroche et Grigaut, Ann. de méd. 8, 149. 1920. — [31]) Chauffard, Laroche et Grigaut, Ann. de méd. 8, 321. 1920. — [32]) Chvostek, Xanthelasma und Icterus. Zeitschr. f. klin. Med. **73**, 479. 1911. — [33]) Colombini, Pentosurie bei Xanthoma diabeticorum. Dermatol. Wochenschr. **24**, 129. 1897. — [34]) Corten, Beitrag zur Histogenese des Xanthoms. Inaug.-Diss. Tübingen 1920. Frankf. Zeitschr. f. Pathologie. 1920. — [35]) Fasal, Xanthoma tub. mult. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **48**, 468. 1909. — [36]) Fasal, Talgdrüsencysten. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **48**, 474. 1909. — [37]) Fasal, Über seltenere Hautgeschwülste. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **51**, 169. 1910. — [38]) Fisahn, Xanthoma tuberosum mult. beim Säugling. Inaug.-Diss. Jena 1911. — [39]) Fischel, Xanthoma haemorrhagicum. (Dem.) Dermatol. Zeitschr. **14**, 513. 1907. — [40]) Fischl, Über den Cholesteringehalt des Serums bei Dermatosen. Wien. klin. Wochenschr. 1914, S. 982. — [41]) Fox, H., Diskussionsbemerkung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**, 24. 1914. — [42]) Gastou, Xanthelasma. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **92**, 470. 1908. — [43]) Hallopeau, Sur la nature des xanthomes et la cause prochaine de leurs complications. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1893, S. 935. — [44]) Hallopeau et Lespinay, Sur un cas de xanthome tubéreux et en tumeurs juvénile offrant les caractères du xanthome diabétique. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1906, S. 471. — [45]) Hardaway, St. Louis Cour. of med. Okt. 1884 (zit. nach Joseph). — [46]) Hardaway, Disappearance of extensive eruption of xanthoma. Journ. of cut. and gen. dis. 1890, S. 21. — [47]) Herxheimer, Diskussionsbemerkung.



Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **119**, (I), 154. 1915. — [48]) Herxheimer und Schmidt, Neoplasmen der Haut. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16** (I), 550. 1912. — [49]) Hoeßli, Über Xanthom der Haut und der Sehnen. Bruns Beitr. z. klin. Chir. **40**, 168. 1914. — [50]) Hoffmann, Über weitverbreitete Hautxanthomatose bei hochgradiger diabetischer Lipämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1050. — [51]) Hutchinson, A clinical lecture on the cystic forms of xanthelasma palpebrarum. Brit. med. Journ. 1908, S. 969. — [52]) Hymans van den Bergh und Snapper, Die Farbstoffe des Blutserums. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**, 540. 1913. — [53]) Hymans van den Bergh und Muller, Das lipochrome Pigment in Blutserum und Organen, Xanthosis, Hyperlipochromämie. Biochem. Zeitschr. **108**, 279. 1920. — [54]) Jadassohn, Hautkrankheiten bei Stoffwechselanomalien. 5. intern. Dermatol.-Kongr. Berlin 1904. — [55]) Jadassohn, Diskussionsbemerkung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **119** (I), 154.— [56]) Jarisch, Die Hautkrankheiten. 2. Aufl. Wien 1908. — [57]) Joanowicz und Pick, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 16. — [58]) Joseph, Das Xanthom. Mračeks Handbuch der Hautkr. **3**. 484. Wien 1904. — [59]) Kammer, Ein Fall von Riesenzellenxanthosarkom und über das Xanthom im allgemeinen. Inaug.-Diss. Freiburg 1909. — [60]) Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — [61]) Klinkert, Untersuchungen und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 820. — [62]) Klinkert, Eosinophilie, Anaphylaxie und Nervensystem. Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 48. — [63]) Köbner, Xanthoma multiplex, entwickelt aus Naevis vasculo-pigmentosis. Nebst einem Anhang über Xanthoma mult. planum, tuberosum et mollusciforme pendulum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **20**, 393. 1888. — [64]) Königstein, Xanthom. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **119**, 42. 1915. — [65]) Landau und Mc Nee, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **58**. — [66]) Lebedew, Xanthoma multiplex pseudodiabeticum cum lymphadenitide xanthomatosa. Dermatol. Wochenschr. **57**, 814. 1913. — [67]) Lebedew, Xanthoma multiplex pseudodiabeticorum cum lymphadenitide xanthomatosa. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **115**, 1065. 1913. — [68]) Lebedew, Zur Frage des experimentellen Xanthoms. Dermatol. Wochenschr. **49**, 1343. 1914. — [69]) Lebedew, Zur Frage des experimentellen Xanthoms. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **117**, 136. 1914. — [70]) Legendre, Bull. des hôp. 1912, S. 539. — [71]) Lesser, Lehrbuch. 13. Aufl. Berlin 1914. — [72]) Linser, Juvenile Xanthomatose. (Dem.) Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 85. — [73]) van Lint und Steinhaus, Xanthelasma der Augenlider, welches durch subcutane Proliferation zu einem tumorartigen bilateralen Xanthom der vorderen Temporalgegend führte. (Ref.) Dermatol. Wochenschr. **56**, 381. 1913. — [74]) Lubarsch, Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 484. — [75]) Morris, Diskussionsbemerkung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **109**, 232. — [76]) v. Noorden, zit. nach Jadassohn. — [77]) Pick und Pinkus, Über doppelbrechende Substanz in Hauttumoren, ein Beitrag zur Kenntnis der Xanthome. Dermatol. Wochenschr. **46**, 545. 1908. — [78]) Pick und Pinkus, Zur Struktur und Genese des symptomatischen Xanthoms. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **92**, 228. 1908. — [79]) Pick und Pinkus, Weitere Mitteilung zur Lehre von den Xanthomen: Die echten xanthomatösen Neubildungen. Dermatol. Wochenschr. **49**, 160. 1909. — [80]) Pick und Pinkus, Weitere Untersuchungen zur Xanthomfrage: Die echten xanthomatösen Neubildungen. (Dem.) Dermatol. Zeitschr. **16**, 827. 1909. — [81]) Pick und Pinkus, Weitere Untersuchungen zur Xanthomfrage: Die echten xanthomatösen Neubildungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **99**, 465. 1910. — [82]) Pinkus, Über Xanthome und Schaumzellentumoren, mit Bericht eines Falles von generali-

siertem Xanthoma tuberosum. (Dem.) Dermatol. Zeitschr. **15**, 706. 1908. — [83]) Pinkus und Pick, Zur Struktur und Genese der symptomatischen Xanthome. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 1426. — [84]) Pollitzer, Urticaria pigmentosa mit xanthelasmaähnlichem Aussehen einzelner Herde. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **117**, 24. 1914. — [85]) Pollitzer und Wile, Xanthoma tub. mult. Dermatol. Wochenschr. **54**, 421. 1912. — [86]) Posner, Beitrag zur Kenntnis der symptomatischen Xanthome bei chronischem Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. H. 3, 1909. — [87]) Pringsheim, Darstellung und chemische Beschaffenheit der Xanthomsubstanz. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 2145. — [88]) Pusey und Johnstone, Journ. of cut. dis. **26**, Nr. 12. 1908. — [89]) Queyrat et Laroche, Xanthome plan généralisé. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1920, S. 208. — [90]) Riehl, Xanthoma areolare multiplex. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **57**, 1447. 1913. — [91]) Quinquaud, Bull. de la Soc. clin. 1878. — [92]) Rosenbloom, Arch. of intern. med. **12**, 395. — [93]) Sahli, Lehrbuch d. klin. Untersuchungsmethoden. 6. Aufl. Leipzig-Wien 1913. — [94]) Salomon, Über Xanthose der Haut, namentlich bei gesunden Leuten, und über Xanthämie. Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 495. — [95]) Schindler, Über Behandlung des Xanthelasma mit Radium. Zeitschr. f. Augenheilk. **25**, H. 1. — [96]) Schmidt, Über die Bedeutung des Cholesterins für die Xanthombildung. Dermatol. Zeitschr. **21**, 137. 1914. — [97]) Schwalb, Über einen Fall von weitverbreiteter Hautxanthomatose bei hochgradiger diabetischer Lipämie. Inaug.-Diss. Bonn 1919. — [98]) Sequeira, Diabetes insipidus mit papulösen und nodulären Xanthomen. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **122**, 524. 1918. — [99]) Sherwell, Case of Xanthoma diabeticorum. (Dem.) Journ. of cut. and gen. dis. **18**, 280. 1900. — [100]) Sickemeier, Zur Pathogenese des generalisierten Xanthoms. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **14**, 429. 1913. — [101]) Spillmann et Watrin, Lésions histologiques dans un cas de xanthome papuleux généralisé. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 18. Dez. 1919. — [102]) Spillmann et Watrin, Contribution à l'étude du xanthome papuleux généralisé. Ann. de dermatol et de syphiligr. 1921, S. 46. — [103]) Stancanelli, Klinischer, histologischer und kritischer Beitrag zum Studium des Xanthelasma. Giorn. internaz. d. scienze med. H. 24. Dez. 1910. (Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **109**, 366.) — [104]) Stepp, Über einige seltene Befunde bei Diabetes mellitus. Med. Klinik 1919, S. 303. — [105]) Stoerk, Über „Protagon" und die große weiße Niere. Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wissensch. (Abt. III). 1906. — [106]) Strauß, Probleme des Cholesterinstoffwechsels. Med. Klinik 1921, S. 20. — [107]) Sutton, Xanthoma tub. mult. vulgaris, irrtümlich gehalten für Myomata cutis disseminata. (Ref.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **115**, 703. 1913. — [108]) Thibièrge, Lymphangiome capillaire xanthélasmoide du membre inférieux. Iconographia dermatol. Taf. XV. Berlin u. Wien 1900. — [109]) Thibièrge et Weissenbach, Bull. des hop. 1911, S. 393. — [110]) Umber, Diabetische Xanthosis. Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 829. — [111]) Unna, Die Histopathologie der Hautkr. Berlin 1894. — [112]) Unna und Golodetz, Der mikrochemische Nachweis des Cholesterins in der menschlichen Haut. Dermatol. Wochenschr. **47**, 179. 1908. — [113]) Wacker und Hueck, Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2097. — [114]) Weltmann und Thayssen, zit. nach Arzt. — [115]) Willstätter und Stoll, Untersuchungen über Chlorophyll. Berlin 1913. — [116]) Winfield, Xanthoma multiplex. Journ. of cut. dis. 1909, S. 112.



Beiträge zur Klinik und Ätiologie der Hautatrophien.

Von
Dr. **Oskar Singer.**

(Aus der Heilstätte für Lupuskranke in Wien. Vorstand: Prim.-Prof. Dr. R. Volk.)

(Eingegangen am 20. Juni 1921.)

Trotz der zahlreichen, über dieses Kapitel in der Literatur erschienenen eingehenden Arbeiten erscheint unser Wissen über die unter dem Sammelnamen Hautatrophien zusammengefaßten atrophischen Zustände der Haut in wesentlichen Punkten noch sehr lückenhaft. Ist das klinische Bild sowie der Verlauf dieser Erkrankungen auch allgemein bekannt, besteht über die Deutung der pathologisch anatomischen Bilder so ziemliche Übereinstimmung, über das Wesen und die Ursache der Erkrankung selbst, sowie über den inneren Zusammenhang der einzelnen, als selbständige Krankheitsbilder beschriebenen Arten von Atrophie gehen die Meinungen ganz auseinander. In der Nomenklatur und Systemisierung spiegelt sich das Chaos von Ansichten wieder.

Als erste haben wohl Finger und Oppenheim in ihrer Monographie in dieses Wirrwarr ein System zu bringen gesucht und durch die Gliederung in idiopathische und deuteropathische Atrophie, sowie durch die Aufstellung von Kriterien der Zugehörigkeit zur ersten Form eine bis zum heutigen Tage von den meisten Autoren anerkannte Einteilung geschaffen. In dieser Zweiteilung gibt sich schon das Fehlen eines ätiologisch ansprechbaren Faktors bei der idiopathischen Atrophie kund, während man bei der deuteropathischen einen solchen in einer unmittelbar vorausgegangenen oder noch bestehenden Grundkrankheit anzunehmen sich berechtigt hielt.

Doch wenn auch von einzelnen Seiten auf gewisse Unterschiede, hauptsächlich in pathologisch anatomischer Hinsicht, zwischen beiden streng voneinander geschiedenen Formen hingewiesen wurde, so sind diese Differenzen doch so wenig konstant, die klinischen, sowie pathologischen-anatomischen Bilder oft so täuschend ähnlich, daß man sich des Gedankens nicht erwehren kann, daß doch irgendein gemeinsamer ätiologischer Faktor beiden Arten von Atrophie zugrunde liegt, und auch die verschiedenen, bei der deuteropathischen Atrophie in einwandfreier Beobachtung festgestellten ursächlichen Schädigungen durch ein gemeinsames Moment der Auslösung der Atrophie verbunden erscheinen.

So ist auch die von Oppenheim als Kriterium der Zugehörigkeit zur idiopathischen Atrophie aufgestellte Forderung für den als Anetodermie bezeichneten Zustand der Haut schon in vollkommenster Weise bei der deuteropathischen Atrophie beschrieben, unter anderem in letzter Zeit für die Lues von Volk.

Durch das zeitliche Zusammentreffen der Beobachtung dreier Fälle von Hautatrophie, und zwar verschiedener Formen, wurden wir zu der Frage nach einem inneren Zusammenhang dieser in ihren Endausgängen schließlich identischen pathologischen Prozesse angeregt. Die Atrophien waren



1. eine Erythromelie Pick (Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer),

2. eine Atrophia cutis maculosa idiopathica bei einem Tuberkulösen,

3. eine unseres Wissens in der Literatur nur noch von Finger als Liodermia syphilitica beschriebene Dermatitis atrophicans diffusa progressiva bei einer Luetikerin.

Die kurze Wiedergabe der Krankengeschichten erscheint uns unerläßlich.

Fall 1. Pat. H. B. 21 Jahre alt. Prot.-Nr. 115/1920. Anamnese: Als Kind Masern und Mumps. Dauer der jetzigen Erkrankung 14 Jahre, wie das Leiden entstand, erinnert sich Pat. nicht. Klagt über Jucken in kalter Witterung und Schwäche in den Fingern. Beim Anstoßen blutet Pat. stark, und es bleiben lange offene Stellen. In kaltem oder warmem Wasser Schmerzen und Blasserwerden der Finger. Menstruation unregelmäßig. Am linken Auge schlechtes Sehvermögen.

Status präsens: Die Haut beider Hände bis über die Handgelenke hinaus ulnarwärts in einem Streifen bis über den Ellbogen ist verändert. An den Fingern, besonders an den Fingergelenken, ist sie lividblau verfärbt, am Handrücken, an den Handgelenken und am Ellbogen heller blaurot, die Fingerspitzen sind blaß und kühl; in ihrer Gänze ist sie glatt und glänzend, ähnlich zerknittertem Zigarettenpapier, ohne Panniculus adiposus, sehr leicht verschieblich, in feinen Falten abhebbar. Die tiefen Hautvenen schimmern bläulich durch. An der Vola manus fühlt sich die Haut feucht an; die vollständige Streckung der Finger ist unmöglich. Starker Handschweiß.

An den sonst normal gefärbten und geformten Nägeln fast aller Finger, besonders der beiden Daumen, horizontal gestellte, die Mitte des Nagels einnehmende, hellweiße (kreideweiße) Streifen. Die Nagelsubstanz selbst zeigt Andeutung von horizontaler Riffung.

Die Behaarung am ganzen Körper zeigt anormalen Typus. Im Gesicht Andeutung von Schnurrbart- ebenso Kinnbehaarung, ganz maskuliner Typus der Behaarung der Geschlechtsgegend, starke Unterschenkelbehaarung; auch die erkrankten Stellen zeigen an der Ulnarseite starke Behaarung. Über den Knien rauhe, schuppende Haut. (Ichthyosis.)

Interner Befund. (Assistent Dr. Schrauber.) Asymmetrie des Gesichtes, hypertrophische Zungengrundfollikel, Schilddrüse vergrößert, besonders der rechte Lappen, Lidflattern, starker Dermographismus. Lunge ohne Befund, am Herzen paukender zweiter Aortenton, Milz tastbar, auch perkutorisch vergrößert, Respiratorius irregularis, Aschnersches Symptom positiv, Blutdruck 100.

Augenbefund (Doz. Dr. Bergmeister). Cataracta corticalis et polaris posterior.

Nervenbefund normal, im Bereiche der erkrankten Hautpartien normale Sensibilität.

Fall 2. Pat. B. R. 15 Jahre alt, Schüler. Prot.-Nr. 979/1920. Anamnese: Vater des Pat. Potator. Mutter hat zweimal abortiert, angeblich traumatische Ursache. In der Familie mütterlicherseits (auch eigene Mutter leidet daran) Otosklerose und Tuberkulose. Ein Familienmitglied mütterlicherseits Kretin. Die übrigen Geschwister des Pat. sind gesund, eine Schwester leidet an Menstruationsstörungen. Im Alter von 4 Monaten litt Pat. an Stimmritzenkrampf und Darmkatarrh. Mit 2 Jahren Skrofulose am rechten Handrücken, mit Jodsalzbädern behandelt. Mit 5 Jahren Masern. Die atrophischen Flecke will die Mutter erst im 5. Lebensjahre des Pat. bemerkt haben, doch können sie auch schon früher bestanden haben. Ein Ausschlag an dieser Stelle bestand nie.



Status praesens: Am Nasenrücken ein 3 cm langer, $1^1/_2$ cm breiter, rapsroter, plateauartig elevierter Infiltrationsherd, von erweiterten Gefäßen durchzogen und mit erweiterten Follikelöffnungen, stellenweise von festhaftenden Schuppen bedeckt. Analoge Krankheitsherde an beiden Ohrmuscheln. An beiden Gesäßbacken und an der Außenseite beider Oberschenkel findet sich eine große Anzahl narbenähnlicher Flecke von Erbsen- bis Linsengröße. Die Haut dieser narbenähnlichen Flecke ist blaßrot bis bläulichrot, verdünnt, glänzend, wie leicht gefältelt. Bei einzelnen Flecken hat man das Gefühl, als würde der tastende Finger in eine Grube sinken. Pat. sehr gracil gebaut, Papillen am Zungengrunde vergrößert, starke Cutis marmorata, Genitale unterentwickelt. Testikel auffallend klein, keine Spur einer Genital- oder Achselbehaarung, blaurote, kalte Hände, Thyreoidea mäßig vergrößert. WaR. negativ.

Interner Befund (Ass. Dr. Schrauber): Über der rechten Spitze Schallverkürzung, ebenso links von der Wirbelsäule, zwischen drittem und viertem Wirbel; am rechten Hilus verschärftes hauchendes Exspirium mit verstärkter Bronchophonie. D'Espin positiv, ebenso Schmidtsches Phänomen vorhanden. Zwerchfellhochstand. Relative Herzdämpfung nach rechts verbreitert, über der Herzspitze dumpfer, unreiner erster Ton. Akzentuation des zweiten Pulmonaltones. Milz nicht vergrößert.

Nervenbefund bis auf Vorhandensein von Chvostek II rechts ohne Befund.

Blutbild: 21% Lymphocyten, 72% Polynucleäre Leukocyten, 3% Eosinophile, 2% Übergangs-, 2% große mononucleäre Zellen.

Histologischer Befund: Epidermis annähernd normal, Papillen abgeflacht. Im Hämalaun-Eosinpräparat fällt die geringe Färbbarkeit der Zona reticularis auf, die ziemlich aufgelockert ist. Im Bereiche dieser wenig tingiblen Partie geringe Rundzelleninfiltrate. Van Giesonfärbung: Bindegewebe in der befallenen Partie stark reduziert, schlecht tingibel. Elastica (Färbung nach Weigert), elastische Fasern zwar erhalten, aber reduziert, stellenweise zerrissen, und Schollenbildung. In den Papillen fehlen stellenweise die feinsten Fasernnetze.

Fall 3. Pat. A. M. Näherin, 40 Jahre alt. Prot.-Nr. 1040/1918. Anamnese: Als Kind Masern, vor 12 Jahren zeigte sich ein Ausschlag am ganzen Körper, der als Ekzem behandelt wurde. Venerische Affektionen negiert, keine antiluetische Behandlung.

Schon vor 12 Jahren ein Geschwür am rechten Unterschenkel, das lange nicht heilte. Der jetzige Zustand am Unterschenkel besteht seit 2 Jahren. Seit 5 Jahren vollkommenes Ausbleiben der Menstruation, die bis dahin regelmäßig war. Seit einem Jahre Abnahme der Sehkraft. Pat. ist immer phlegmatisch gewesen, seit 2 Monaten Parästhesien in Beinen und Händen, hauptsächlich beim Sitzen.

Status praesens: Pat. ist blaß, stark abgemagert, im Gesichte ausgebreitete Chloasmata. Pupillen reagieren auf Licht und Akkommodation. Hirnnerven frei, Schleimhäute ohne Befund, kein Chvostek.

Mit Ausnahme einer handtellerbreiten Zone um den Nabel, einer kleinen Partie über dem Sternum, dem Mons veneris und der Innenseite der Oberschenkel ist die Haut fast des ganzen Stammes zigarettenpapierdünn, wie gefältelt. Die Fältelung ist nicht überall stark ausgeprägt, doch bleibt sie auch bei stärkerer Spannung der Haut bestehen. An den Rändern der atrophischen Hautfelder finden sich braunrote, flache, mäßig derbe, zum Teil konfluierende Infiltrate, die vielfach mit spärlichen, gelbweißen Schuppen bedeckt sind. Unregelmäßig über den Körper verstreut, besonders aber an den Extremitäten, regellos gestellte Narben von früheren Ulcera herrührend. Der rechte Unterschenkel ist in fast zwei Drittel seines Umfanges von einem großen, schmierigen Geschwür

eingenommen; die Ränder desselben callös, die Planta pedis und ein großer Teil des Dorsum von einem braunroten Infiltrate bedeckt, welches zum Teil eine schuppige, zum Teil eine warzige Oberfläche aufweist. Am linken Unterschenkel besteht ebenfalls ein größeres Ulcus von ähnlichem Aussehen wie rechts.

Nervenbefund normal, Nägel normal, Behaarung normal.

Diagnose: Lues tuberosa mit Ausgang in Atrophie, Ulcera cruris luetica.

Wassermannreaktion stark positiv, Therapie: 20 Hg succ. (2 proz.) Injektionen, Neosalvarsan 2,85 g.

Status nach Vollendung der antiluetischen Kur: Pat. hat sich glänzend erholt, fühlt sich sehr wohl, 9 kg Gewichtszunahme, Unterschenkel besonders rechts in toto verdickt, die Geschwüre an den Unterschenkeln vollständig überhäutet, die Haut in den unteren Partien lividrot, straff, nicht abhebbar, die proximale Hälfte von atrophischer Beschaffenheit. Die Infiltrate in der Umrandung der atrophischen Hautbezirke des Körpers bis auf geringe Reste geschwunden, mit Atrophie ausgeheilt, doch ist dieselbe nirgends weiter über die ursprünglich infiltrierte Randzone vorgeschritten, trotz monatelanger Beobachtung.

Die histologische Untersuchung eines atrophischen Hautstückes aus dem Rücken ergibt: Epidermis in allen Schichten reduziert; vollkommenes Verstrichensein der Papillen. In der Zona reticularis Bindegewebe schwer tingibel, aufgelockert, von zahlreichen, zerstreut liegenden Rundzelleninfiltraten durchsetzt. In der Zone der Infiltrate fast vollständiges Fehlen der elastischen Fasern, stellenweise Andeutung von Resten solcher in Knäuelform.

Was unseren Fall I betrifft, so haben wir also das ausgeprägte Bild einer Akrodermatitis atrophicans Herxheimer mit gewissen Anhaltspunkten des Beginnes einer Raynaudschen Krankheit vor uns. Bei der Untersuchung finden wir vom ätiologischen Gesichtspunkte aus kein als direkte Krankheitsursache zu beschuldigendes organisches Leiden.

Anders verhält es sich mit den beiden anderen Fällen. Den Fall II faßten wir als eine Atrophia cutis maculosa idiopathica auf. Der Patient leidet außerdem an einer manifesten Tuberculosis pulmonum, sowie an einem Lupus erythematosus. Wir finden also wieder das Zusammentreffen von Tuberkulose mit Atrophia cutis maculosa. Von Jadassohn als erstem auf diesen Zusammenhang aufmerksam gemacht, haben sich inzwischen diese Befunde so gehäuft, daß man die Tuberkulose für diese Form von Atrophie als Hauptursache angesehen hat. Und doch haben die von Oppenheim angestellten experimentellen Untersuchungen über die Einwirkung des Tuberkelbacillus oder dessen Toxin auf die elastischen Fasern einen spezifischen Einfluß auf dieselben nicht nachzuweisen vermocht. Nur dort, wo es zu Bildung von Zellinfiltraten kam, entstand ein Schwund von elastischen Fasern, ein Vorgang, den die Tuberkulose aber mit allen übrigen Infektionsursachen gemein hat. Unser Fall scheint übrigens ganz dem ersten von Heuss beschriebenen Fall zu entsprechen.

Was den Fall III betrifft, so haben wir die Hautveränderungen als eine Atrophia cutis diffusa progressiva anzusehen; außerdem hat Patientin Lues. Die an den Randpartien noch bestehenden, im Be-

ginne der Erkrankung auch in den atrophischen Bezirken eingestreut gewesenen typischen luetischen Infiltrate, die unter der Hg-Behandlung sich in Atrophien umwandelten, sowie die bis zum Einsetzen einer antiluetischen Therapie stetige Progredienz lassen ohne weiteres die Lues als Ursache der Atrophie sicher erscheinen. Wir müssen wohl unseren Fall der von Oppenheim bei der Lepra beschriebenen diffusen Hautatrophie an die Seite stellen und als Atrophia diffusa progressiva luetica bezeichnen. (Die Patientin wurde seinerzeit von Volk in der Wien. derm. Ges. vorgestellt.)

Die von Volk in seiner bereits zitierten Arbeit zahlenmäßig festgestellte Tatsache (sie trifft übrigens auch für die anderen Infektionen zu), daß trotz der ungeheuer großen Zahl der Luesfälle die Atrophie im Anschlusse an Lues zu den größten Seltenheiten gehört, läßt wohl die Lues (ebenso Tuberkulose usw.) als alleiniges ätiologisches Moment bei der Entstehung der Atrophie zumindest zweifelhaft erscheinen. Man sah sich also genötigt, außer der Ursache Lues noch den Begriff „Disposition“ oder „verminderte Widerstandsfähigkeit des elastischen Gewebes“ zu Hilfe zu nehmen, ohne daß es bisher gelungen wäre, diese Begriffe genauer zu präzisieren. Oppenheim hat versucht, dies durch die Annahme einer hereditären Schwäche des elastischen Gewebes, also auf intrauterine Vorgänge zurückzuführen. Es mag nun von Interesse sein, daß wir beim Studium unserer drei Fälle von Hautatrophie glauben annehmen zu dürfen, diese Disposition in Störungen zu erblicken, die wir nach dem heutigen Stande unseres Wissens in das Gebiet der Innersekretion zu rechnen gewöhnt sind.

So finden wir bei Fall I in der Anamnese Menstruationstörungen (Dysmenorrhöe) verzeichnet. Wenn auch diesem Symptom bei der Häufigkeit seines Bestehens aus anderen Ursachen keine allzu große Bedeutung beizumessen ist, so gewinnt es bei Vorhandensein auch anderer auf innersekretorische Störungen zurückzuführender Befunde doch an Wert. Bei der Untersuchung der Patientin fällt in erster Linie die Behaarungsanomalie auf, resp. der ausgesprochen maskuline Typus derselben, aus welchem wir im Verein mit den Menstruationsstörungen auf eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde zu schließen nicht fehlzugehen glauben. Weiter finden wir bei der Patientin eine Vergrößerung der Schilddrüse. Nicht bedeutungslos erscheint uns auch der Befund der Cataracta corticalis et polaris posterior, von welcher wir nach den Untersuchungen von Erdheim, Pineles, Frankl-Hochwart wissen, daß sie mit zum Symptomenkomplex der Insuffizienz der Epithelkörperchen, der Tetanie, gehört. Bei unserer Patientin konnten allerdings zur Zeit der Untersuchung andere Symptome von Tetanie nicht festgestellt werden. Die sonstigen bei der Patientin erhobenen Befunde (siehe Krankengeschichte) entsprechen gemäß der vorgenannten Hyperfunk-



tion der Nebennierenrindensubstanz ganz dem Symptomenkomplex eines erhöhten Vagustonus. Es ist dabei von Interesse, daß trotz Fehlen von klinisch wahrnehmbaren Erscheinungen einer Hyperfunktion des chromaffinen Systems der Sympathicus besonders leicht ansprechbar ist; wenigstens ergab die pharmakologische Prüfung desselben durch intramusculäre Injektionen von 0,00075 Adrenalin eine Pulsfrequenzsteigerung von 23, Temperaturanstieg von 0,7, Zunahme der Respirationszahl um 3, starker Tremor, Steigerung des schon vorhandenen Aschnerschen Symptoms, Zunahme des Dermographismus. Wir werden also das Bild nicht als eine reine Vagotonie auffassen, sondern als eine Labilität des gesamten vegetativen Nervensystems mit einem relativen Überwiegen der autonomen Innervation.

Bei dem Fall II müssen wir wohl trotz Berücksichtigung des jugendlichen Alters seine auffallende Unterentwicklung des Genitales und aller sekundären Geschlechtsmerkmale auf Kosten einer innersekretorischen Schädigung setzen. Zumindest ist der Zustand wohl als lymphatische Konstitution zu betrachten, wobei wir aber allerdings unentschieden lassen, ob nicht gerade durch die Hypofunktion der Genitaldrüsen, welche meist die Altersinvolution der Thymusdrüse verzögert, diese Konstitution bedingt ist. Mit dieser letzteren Annahme stünde dann auch im Einklang, daß beim Status thymicolymphaticus, der stets mit einer Hypoplasie des chromaffinen Systems einhergeht, der Vagustonus stärker erhöht ist, welche Erhöhung sich auch in unserem Falle durch die pharmakologische Prüfung des Vagus (subcutane Injektion von 0,01 Pilocarpin. hydrochlor.: mittelstarke Reaktion, starker Schweiß, starker Speichelfluß, Dermographismus) nachweisen läßt.

Bei dem Fall III scheint uns die seit 4 Jahren, also 2 Jahre vor Auftreten der Hautveränderungen bestehende Amenorrhöe bei einer 36-jährigen Frau, bei der nach Einsetzen der Behandlung, trotz schlechter Ernährungsverhältnisse, sich eine auffallende Fettentwicklung einstellte, von Bedeutung; ebenso die ausgebreiteten Pigmentationen im Gesichte.

Zusammenfassend können wir also die Tatsache feststellen, daß bei allen 3 Fällen nicht unbedeutende Störungen der Innersekretion nachzuweisen sind, welche nicht auf die Funktionsänderung einer Drüse allein, sondern auf eine Störung des pluriglandulären Gleichgewichtes zurückzuführen sind.

In der reichhaltigen über Atrophie erschienenen Literatur finden wir für diese Annahme eines Zusammenhanges zwischen Atrophie und Innersekretion bereits einige Anhaltspunkte. Auf einen solchen haben auch Strandberg und Poor hingewiesen. Es ist auffallend, daß von den in den Literaturangaben, wenn auch ohne Zusammenhang mit der Atrophie verzeichneten innersekretorischen Störungen gerade nur von

Störungen der Geschlechtsdrüsen die Rede ist. Besonders instruktiv erscheint uns der Fall von Thimm, wo bei einem nicht menstruierten 16jährigen Mädchen sich Atrophien entwickelten, die mit dem Auftreten der Menstruation verschwanden.

Schramek stellte in der Wiener dermatologischen Gesellschaft 2 Fälle vor, von denen bei einer 58jährigen Patientin nach einer Totalexstirpation des Uterus und der Ovarien Hautveränderungen, und zwar teils atrophischer, teils sklerodermatischer Natur auftraten. Bei der zweiten Patientin das Zusammentreffen von Atrophie mit schweren Menstruationsstörungen.

Besonders häufig ist das Auftreten von Atrophie an die Zeit der Menopause gebunden (Fälle von Holder, Metscherski, Malinovski).

Ebenso das Zusammentreffen von Atrophie mit Gravidität (Fälle von Oppenheim, Banner und Temesvary). Bei letzterem Fall traten bei einer 23jährigen Primipara vom 3. Schwangerschaftsmonate an gleichzeitig mit, aber unabhängig von den Schwangerschaftsnarben makulöse Atrophien über dem ganzen Körper auf.

Einer persönlichen Mitteilung des Kollegen Doz. Adler (Prag) verdanken wir die unserer Auffassung ebenfalls entsprechenden Beobachtung, daß bei der sog. Mastfettsucht die Haut keine Veränderungen zeigt, während er bei der konstitutionellen Fettsucht sehr häufig atrophische Veränderungen der Haut konstatieren konnte.

Auch das Entstehen der als Schwangerschaftsnarben bezeichneten atrophischen Hautveränderungen während der Gravidität scheint uns durch die mechanische Erklärung der Überdehnung der elastischen Fasern allein nicht genügend erklärt. Nach Rosthorn ist das Auftreten von Striae et maculae distensae bei Graviden insofern den größten Schwankungen unterworfen, als sie oft trotz gewaltiger Ausdehnung des Leibes fehlen, indessen in anderen Fällen, ohne daß eine besondere Spannung zu beobachten wäre, in reichlicher Zahl vorhanden sind. Es liegt wohl nahe, diese individuelle Schwankung des Auftretens von Schwangerschaftsnarben auf die individuell und graduell verschiedene Funktionsänderung der Ovarien während der Gravidität, resp. auf die Einwirkung des Funktionsausfalles der Ovarien auf die innersekretorischen Drüsen zurückzuführen. Auch der von Schulze erhobene gleiche Befund, daß auch unabhängig von der Schwangerschaft das Auftreten von Striae et maculae distensae mit dem Leibesumfang nicht parallel läuft, so wie daß nach demselben Autor die Striae et maculae distensae 6 mal so häufig Frauen als Männer befallen, ein Verhältnis, das auch bei den übrigen Formen von Atrophie zutrifft, hat nach unserer Meinung seinen Grund weniger in den von Finger und Oppenheim angenommenen größeren Schwankungen, denen die Elastizität der Haut bei Frauen ausgesetzt ist, als vielmehr in dem von allen Autoren be-



stätigten ungleich häufigeren Befallensein des weiblichen Geschlechts von innersekretorischen Störungen.

Auch für das Entstehen der senilen Atrophie dürfte die Funktionsänderung resp. der Ausfall durch Altersinvolution der Drüsen mit innerer Sekretion verantwortlich sein. Für die mit der senilen Atrophie meist vergesellschaftete Arteriosklerose, bei der es ja auch zur Degeneration und zum Zerfall der elastischen Fasern in den Gefäßen kommt, konnte unter anderem auch das Adrenalin als Ursache für die Veränderung der elastischen Fasern experimentell festgestellt werden. Es läge also nahe, eine solche Ursache auch bei der Zerstörung des elastischen Gewebes der Haut anzunehmen.

Daß die verschiedenen Formen von Atrophie ätiologisch eine Einheit darstellen, dafür spricht auch der Verlauf zahlreicher Fälle, wo teils zeitlich nacheinander, teils nebeneinander bei einem und demselben Individuum die einzelnen Arten von Atrophie auftreten. Unter den Momenten, welche die Auslösung einer bestimmten Form von Atrophie begünstigen, scheint wohl in erster Linie die äußere Ursache maßgebend zu sein. Es ist aber auch der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß auch die Reaktionsweise der Haut, resp. des elastischen Gewebes derselben zu verschiedenen Zeiten und in verschiedenen Territorien gegenüber dem vermehrten oder verminderten Vorhandensein der gleichen, geschweige denn der zeitweise differenten Innersekretionsprodukte eine wechselnde ist. Für die einzelnen Stadien der Sklerodermie soll der verschiedene Gehalt des Blutes an Adrenalin von Bedeutung sein, und zwar so, daß er im Beginn der Erkrankung größer ist als im atrophischen Stadium (Mosenthin, Thouchard). Auf diese Weise läßt sich die Tatsache erklären, auf die Volk bei einem seiner Patienten hinweist, daß $^3/_4$ Jahre nach Ausbildung einer Atrophie im Anschluß an ein luetisches Exanthem der Patient sich wieder mit einem papulösen Syphilid vorstellte, ohne daß dieses irgendwelche atrophische Veränderungen hinterließ. Volk schließt daraus, daß das auszulösende Agens zur Atrophie ein passageres sein kann.

Wenn wir uns die Frage vorlegen, welche Rolle die bei der Atrophie wohl als sicher anzunehmenden Veränderungen der innersekretorischen Vorgänge in der Pathogenese der Atrophie spielen, so glauben wir sie dahin beantworten zu müssen, daß diese Veränderungen dasjenige bedingen, was wir bisher unter den Begriff „Disposition" oder „verminderte Widerstandsfähigkeit" zu subsummieren gewohnt waren. Von mehreren Autoren (Unna, Jadassohn, Rodler, Oppenheim) wurde ja bereits auf die Möglichkeit eines im Blute kreisenden Toxins (nach Jadassohn Autotoxin) bei der Bildung der Atrophie hingewiesen. Oppenheim hatte einen zum Teil gelungenen experimentellen Versuch mit dem Serum einer Patientin gemacht. Eine solche Annahme



war ja auch durch eine Mitteilung Blochs über einen Fall von Bence-Jonesscher Albuminurie gestützt. Die Rolle dieser Toxine resp. Autotoxine nehmen nun unserer Meinung nach die durch die geschädigte Innersekretion abnorm gebildeten oder abnorm veränderten Hormonprodukte ein. Während nun bei der idiopathischen Form der Atrophie diese innersekretorischen Störungen als bereits vorhanden angenommen werden können, müssen bei der deuteropathischen Form diese früher gar nicht bestanden haben, vielmehr können die einzelnen als Ursache angesehenen Infektionen diese erste hervorgerufen haben. Daraus würde sich auch die nach kausaler Behandlung mögliche Rückbildungsfähigkeit der Atrophie erklären, wie sie bei der deuteropathischen Atrophie beschrieben wurde. Ein Infekt kann sehr leicht die Blutdrüsenharmonie stören, sei es daß einige Drüsen direkt erkranken, sei es daß Bakterienprodukte schädigend in den Ablauf der Hormonfunktionen eingreifen. Es ist ja das Auftreten von Basedow nach Infektionskrankheiten beschrieben. Biedl stellt eine Reihe von Infektionen zusammen, die Veränderungen in den Nebennieren hervorrufen. Zum Zustandekommen irgendeiner Form von Atrophie würde also unseres Erachtens eine Störung des innersekretorischen Gleichgewichtes erforderlich sein.

Es kommt dieser Zustand dem von Finger und Oppenheim bei der Ätiologie beschuldigten inneren Noxe gleich. Jeder von außen oder innen an die Haut herankommende und die Haut schädigende Reiz könnte nun im Vereine mit dieser bestehenden inneren Noxe die Atrophie hervorrufen. So erscheinen uns am einfachsten die differentesten Schädlichkeiten, die bei der Ätiologie der Hautatrophien in Anspruch genommen werden, verständlich.

Literatur.

Mc Anliffs, Hypertrichosis, Variationen in den weiblichen Geschlechts-Charakteren und innere Sekretion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **125**, 2. Heft. — Biedl, Innere Sekretion. 1910. — Bloch, B., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **99**. 1909. — Finger und Oppenheim, Die Hautatrophien. 1910. — Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. — Heller, Beiträge zur Dermatol. Festschrift, gewidmet Hofr. Neumann. 1900. — Huber, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **52**. 1900. — Heuss, Beiträge zur Kenntnis der Atrophia maculosa cutis. Monatshefte f. prakt. Dermat. **32**. 1901. — Jadassohn, II. Kongreß der deutsch. dermat. Gesellsch. 1891. — Mosenthin, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **118**, 2. Heft. — Neumann, Rud., Therap. d. Gegenw. Jg. **60**, 7. Heft. — Oppenheim, M., Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 6. — Oppenheim, M., Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 10. — Poor, F., Dermatol. Wochenschr. **56**. — Poor, F., Orvosi hetilap 1913, Nr. 23. — Schramek, Sitzungsbericht der Wiener dermatolog. Gesellsch. 30. X. 1912. — Temesvary, Gyógyászat 1895, Nr. 52. — Thimm, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **81**. 1906. — Unna, Festschrift Neumann. — Volk, Über Anetodermia cutis maculosa in luetico. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **104**, 1. Heft.



(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. G. Riehl].)

Über die Berechtigung der Aufstellung von charakteristischen Kurventypen der Goldausflockung des Liquors bei luogenen Affektionen des Zentralnervensystems.

Von

L. Arzt und **H. Fuhs,**
Assistenten der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 28. Juni 1921.)

Der hohe Wert, der in zahlreichen Arbeiten über die Goldsolreaktion dieser kolloidchemischen Methode für die Liquordiagnostik zugeschrieben wird, beruht neben ihrer größeren Feinheit und Empfindlichkeit vor allem darauf, daß wir in der Goldreaktion keine quantitative, sondern der Hauptsache nach eine qualitative Reaktion vor uns haben. Da das Ausflockungsmaximum, je nach dem Widerspiel von schützenden und hemmenden Kräften im pathologischen Liquor, bei den verschiedenen Erkrankungsformen eine differente Lage, Breite und Tiefe aufweist, sind somit nicht selten weitgehende Schlüsse auf die Art der Nervenerkrankung möglich. Doch nicht nur für ätiologisch getrennte Krankheitsbilder sind typische Füllungszacken beschrieben, sondern auch für verschiedene Erkrankungsformen des Nervensystems gleichen Ursprunges eigene Kurventypen festgelegt worden. Wir denken dabei an das den Dermatologen besonders beschäftigende Gebiet der luogenen Nervenaffektionen. Eskuchen[1]) hat dafür nach Langes[2]) Muster eine Reihe von charakteristischen Kurventypen aufgestellt, deren Specifität für die einzelnen Krankheitsbilder bereits von manchen Autoren [Weigeldt[3]), Kyrle, Mras und Brandt[4]) u. a.] auf Grund ihrer Beobachtungen angezweifelt wurde.

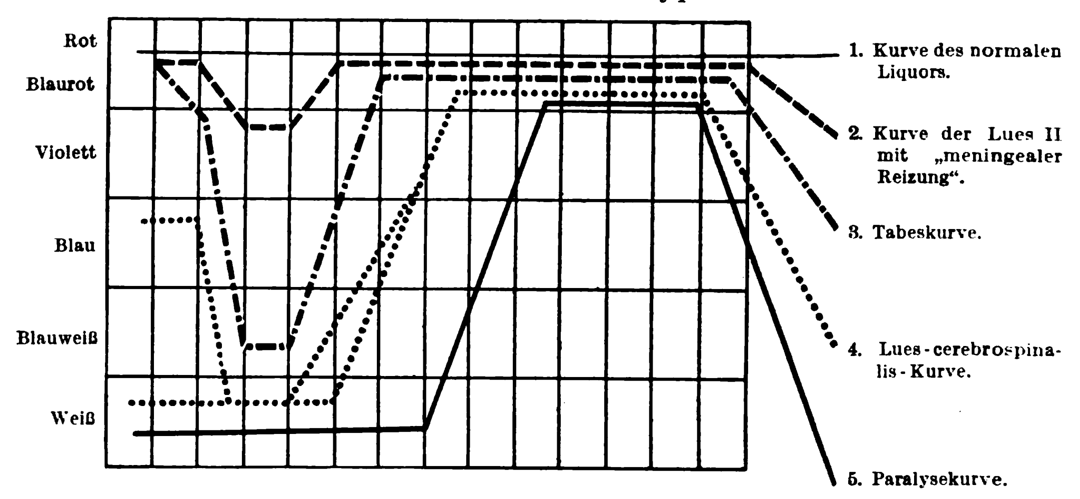
Auch wir haben an dem Material der Klinik eingehende Nachforschungen über die Berechtigung der Eskuchenschen Kurventypen bei

[1]) Eskuchen, Die Lumbalpunktion. 1919. Urban & Schwarzenberg.
[2]) Lange, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 19.
[3]) Weigeldt, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 67, Nr. 5/6. 1921.
[4]) Kyrle, Mras und Brandt, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 1.



Lues angestellt und wollen die Ergebnisse nach den einzelnen Flockungsformen gesondert erörtern. Anbei soll auch noch einiger von uns gefundenen atypischen Kurven bei pathologisch veränderten Luetikerliquores und solchen von der Norm abweichenden Typen, die nach allem von uns als negativ bezeichnet werden müssen, gedacht werden.


Die verschiedenen Goldsol-Kurventypen nach Eskuchen.



I. Paralysekurve.

Den sog. Paralysetypus (Tabelle, Kurve 5) und eine ihm zumindest sehr ähnliche Ausflockungsform fanden wir insgesamt bei 11 Liquores, und zwar bei: 1 Paralysis progr., 2 Tabes dors., 1 Lues cerebrospinalis, 2 Lues latens (15 Jahre und 18 Jahre seit der Infektion), 2 Rezidivexanthemen im Frühstadium der Lues mit Leukoderm, sämtliche mit in Spuren positivem Nervenbefund, endlich 1 Erstlingsexanthem mit Leukoderm, 1 Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsan im Frühstadium der Lues und 1 Rezidivexanthem mit Periostitis luetica der Tibien, letztere 3 Patienten mit negativem klinischen Nervenbefund. Sämtliche Liquores zeigten auch in den übrigen Reaktionen positiven Befund. Somit müssen wir nach unserem Resultate vorläufig einen nur für Paralyse typischen Ausflockungsvorgang, wie ihn Eskuchen aufstellt, ablehnen, da auch bei anderen Fällen, wo nicht das kleinste Symptom auf Paralyse deutete, dieser Kurventyp zu finden war. Immerhin wäre zu erwägen, ob nicht derartige Fälle Paralysekandidaten darstellen, von der Auffassung ausgehend, daß das Schicksal quoad späterer Erkrankung des Zentralnervensystems jedes Patienten bereits bei der ersten Aussaat des Virus entschieden ist [Kyrle[1]) u. a.]. Es wären

[1]) Kyrle, Über den derzeitigen Stand der Lehre von der Pathol. und Ther. der Syph. 1919.



daher diese Patienten genauest im Auge zu behalten, ihr Liquor öfter zu kontrollieren und sie neurologischerseits durch lange Zeit zu überwachen. Für letztere Annahme möchte fast der Krankheitsverlauf eines Patienten mit neurologisch feststehender Lues cerebrospinalis sprechen, der im Liquor neben sonst positiven Reaktionen einen der Cerebrospinaliskurve ähnlichen Ausflockungstypus zeigte; der Patient gab nach einer kombinierten Quecksilbersulfoxylatkur die typische Paralysekurve. Nach einem halben Jahr erfuhren wir, daß er an beginnender Paralyse erkrankt sei. Es hat also hier noch vor neurologischer Feststellbarkeit der Paralyse die Goldreaktion das Schicksal des Patienten angekündigt.

II. Tabeskurve.

Tabeskurven (Tab., Kurve 3) oder ihnen ähnliche hatten wir bei 11 Liquores; sie betrafen 3 Tabes dorsalis, 2 Lues cerebr., 2 Lues latens mit auch sonst positivem Liquorbefund, 3 Rezidivexantheme mit gleichfalls in den übrigen Reaktionen positiver Cerebrospinalflüssigkeit und negativem, klinischen Nervenbefund in zwei, geringem Nervenbefund in einem Fall, endlich als Rarität eine seronegative Sklerose bei negativem Nervenbefund und sonst nur geringfügiger Globulinvermehrung. Es kann also auch von einer typischen Tabeskurve nach unseren Erhebungen nicht gesprochen werden, indem unter 11 derartigen Kurventypen nur 3 das spezielle Krankheitsbild betrafen und auch hier nicht ohne weiteres angenommen werden kann, daß aus all den anderen Fällen sich späterhin noch Tabes entwickeln werde. Eine unter unseren Tabeskurven bei einem Rezidivexanthem und auch sonst komplett positivem Liquor zeigte eine günstige Beeinflussung durch kombinierte Hg-Salvarsantherapie. Es spricht dies auch gegen die Ankündigung einer etwa in der Entwicklung begriffenen Tabes durch die Goldreaktion, da in einem derartigen Falle von zu Recht bestehender Tabes nach unserer Beobachtung die Kur fast niemals eine auch nur leichte Besserung der Ausflockung, meist nur ein Stationärbleiben oder Verschlechterung der Goldsolkurve nach sich zieht.

III. Kurve der Lues cerebrospinalis.

(Kombination von Tabes- und Paralysetypus.)

Die Lues-cerebrospinalis-Kurve (Tab., Kurve 4) oder eine ihr annähernd gleichende zeigten 6 Patienten im Liquor, darunter 2 neurologisch feststehende Formen von Lues cerebrospinalis, 1 Tabes dors., 2 ältere Stadien latenter Lues mit fast komplett positivem Liquor, der auf eine kombinierte Kur zwar einen geringen Rückgang der Globulinwerte, dafür aber eine Verschlechterung der Goldsolreaktion aufwies. Also auch bei dieser dritten Form der luogenen Nervenerkrankung ließ uns dieser Kurventypus teilweise im Stich.



IV. Kurve der Lues II mit „meningealer Reizung".

Einen weiteren Kurventypus Eskuchens stellt die „meningeale Reizungskurve" dar (Tabelle, Kurve 2). Sie wurde von Eskuchen so bezeichnet, da sie bei Personen mit positiver WaR. im Blute, aber ohne klinische Zeichen von seiten des Zentralnervensystems (Lues latens) vorkommt und nach ihm als letzter Überrest einer im sekundären Stadium durchgemachten Meningitis (meningitische Reizung) zu deuten ist. Doch wird sie von ihm schon als diagnostisch nicht ganz verwertbar erachtet, indem sie ganz selten auch bei sicher nichtluetischen Personen vorkommen soll. Wir fanden diese Kurve unter 375 Fällen annähernd bei 24 Liquores (ca. 7%) und da bei nahezu allen Stadien der Lues, bei seronegativer und seropositiver Primärlues, Erstlings- und Rezidivexanthemen, Gummen, Mesaortitis luetica und Lues latens und auch bei einem Fall von Lupus erythematosus und nichtspezifischer Alopecie ohne Lues. Bei nahezu sämtlichen Liquores waren die übrigen Reaktionen und Nervenbefunde negativ. Ausnahmen bildeten ein krustöses Syphilid, bei dem erhöhte Zellzahl und Eiweißgehalt bestand, sowie eine seropositive Primärlues und ein Erstlingsexanthem mit in Spuren vermehrtem Globulingehalt. Es besteht somit auch hier, wie ja schon Eskuchen zum Teil zugibt, der Kurventypus nicht zu Recht.

V. Kurve des normalen Liquors.

Die Kurve des normalen Liquors (Tabelle, Kurve 1), id est fehlende Ausflockung und Erhaltenbleiben der normalen Goldsolfarben in allen Röhrchen weisen 38 Liquores aus verschiedenen Stadien der Lues, der Hauptsache nach jedoch der Frühperiode, bei sonst negativem Ausfall der übrigen angestellten Reaktionen auf. Eine Ausnahme bilden 5 Liquores bei Lues II mit erhöhter Zellzahl, einer mit positiver Guillain-Parantscher Reaktion und zwei mit in Spuren positiver Pandyreaktion als einziger sonst vorhandener Reaktion, die wohl auch nur als Zeichen einer allgemeinen, luetischen Infektion hier in Betracht kommen dürften.

VI. „Atypische Goldsolkurven."

Noch eine weitere, von Eskuchen nicht geführte Gruppe von Kurven soll Erwähnung finden, die man evtl. als „atypische Goldsolkurven" bezeichnen könnte. Wir hatten nämlich auch bei 97 Fällen leichte Ausflockungen bis höchstens blaurot, in den Verdünnungen zwischen 1 : 10 und 1 : 160 die verschiedensten Zacken ergebend, zu verzeichnen, die wir nach Erwägung aller Krankheitssymptome noch als negativ zu werten uns veranlaßt sahen. Diese Verschiedenheit dürfte auf den schon in früheren Arbeiten von uns erwähnten differenten Dispersitätsgrad und somit ungleiche Empfindlichkeit der Goldlösungen zurückzuführen sein. Wir fanden in 44 dieser Fälle,

also nahezu der Hälfte, geringfügige positive Zell- und Globulinwerte bei sonst negativer Nissl- und Wassermannreaktion sowie negativem Nervenbefund; nur in 2 Fällen war letzterer in Spuren positiv. — Wir konnten somit auch da den erhöhten Zell- und Eiweißwerten nur eine bedingte, nämlich allgemeine Abwehrrolle zuerkennen.

Ein zweiter Teil von derartig atypischen Kurven entfällt auf Fälle mit deutlich pathologisch verändertem Liquor und zeigt auch dementsprechend tiefere Lage des Ausflockungsmaximums: dieses wird zwar in den für Lues charakteristischen Verdünnungen ($^1/_{40}$—$^1/_{80}$) regelmäßig eingehalten, doch treten außerdem noch andere Momente hinzu, die der Kurve ein ganz verschiedenes, oft bizarres Aussehen verleihen, ohne daß wir imstande sind, nähere Beziehungen zu der jeweils zugehörigen Luesform zu ziehen. Verbreiterung der Kurve am tiefsten Punkt, Verschiebungen der Ausflockung bald nach links, bald nach rechts, staffelförmiges Ansteigen der Kurve von der stärksten gegen die schwächeren Liquorkonzentrationen, zwei Zacken, eine typische und atypische, treten in bunter Reihenfolge hervor. Dabei muß betont werden, daß bei allen diesen Kurventypen Blutbeimengungen im mikroskopischen Bilde oder Fehler in der Technik der Reaktion durch mehrfache Kontrollen mit verschiedenen Lösungen ausgeschlossen werden konnten.

Nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen kann der Aufstellung typischer Kurven für die vereinzelten Formen luogener Nervenerkrankungen nicht allgemein beigestimmt werden. Wir verwerten die Goldsolreaktion zur Diagnose luogener Nervenerkrankungen, sind jedoch derzeit nicht in der Lage, aus der Form der Kurve einen sicheren Schluß auf die Art der luogenen Nervenerkrankung zu ziehen.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. G. Riehl].)

Die Bedeutung der Liquorveränderungen bei einzelnen luetischen Manifestationen.

Von

L. Arzt und **H. Fuhs,**

Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 28. Juni 1921.)

Bei der systematisch vorgenommenen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis an unserer Klinik, über deren allgemeine Ergebnisse Fuhs und Schallinger seinerzeit berichteten, haben sich einige Detailfragen ergeben, deren Berücksichtigung Gegenstand dieser Ausführungen sein soll, und zwar:

1. Kommen im Primärstadium der Lues bereits pathologische Veränderungen im Liquor vor und welche Bedeutung ist ihnen beizumessen?
2. Besteht der von zahlreichen Autoren (Finger, E. Hoffmann, Matzenauer u. a.) wiederholt betonte Antagonismus zwischen luetischen Spätmanifestationen der Haut einerseits und des Zentralnervensystems andererseits, durch Liquorveränderungen zum Ausdruck gebracht, zu Recht?
3. Läßt sich ein annähernd sicherer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Alopecie und Leukoderm in den Frühstadien der Lues und Liquorveränderungen (histologisches Meningorezidiv Ravaut, Gennerich u. a.) nachweisen?

Vorkommen und Bedeutung der Liquorveränderungen im primären Stadium.

Unsere Liquorresultate im primären Stadium der Lues sind aus folgender Zusammenstellung klar ersichtlich (Tabelle I). Wir hatten danach unter 56 Patienten mit Lues I 27 mit pathologischen Erscheinungen im Liquor. Verteilt auf das echte und unechte Primärstadium der Lues zeigten unter 27 Fällen erster Art 11, unter 29 Fällen zweiter Art 16 ein positives Ergebnis. Es sei noch hinzugefügt, daß wir unter echter Primärlues das seronegative Stadium mit negativer Wassermann- und Sachs-Georgi-Reaktion zu Beginn und im Verlaufe der ganzen



Kur verstehen, unter unechter die Periode der Erkrankung, in der eine der beiden Reaktionen oder beide bereits positiv waren oder es zumindest im Verlauf der Kur, wenn auch nur vorübergehend, noch werden.

Tabelle I.

Liquorbefunde bei Sklerosen. Sklerosen: 56; Liquorbefunde positiv: 27 (48 %).

Mit negativem Blutwassermann 27 (48 %)		Mit positivem Blutwassermann 29 (52 %)	
Darunter war der Liquorbefund		Darunter war der Liquorbefund	
positiv	negativ	positiv	negativ
11 (41 %)	16 (59 %)	16 (55 %)	13 (45 %)

Vergleichen wir damit die zahlenmäßigen und prozentuellen Liquorergebnisse anderer Autoren, die allerdings nicht in sämtlichen angeführten Fällen eine Trennung zwischen echtem und unechtem Primärstadium machen, so fällt immerhin bei der Mehrzahl ein Vorkommen pathologisch zu wertender Liquorbefunde auf. (Tab. II.) Während bei Zusammenfassung aller Fälle Mittelwerte erreicht wurden, erhöhen sich bei Trennung des Primärstadiums in seronegative und seropositive Zeit die Zahlen, da gerade Vergleichsziffern dafür in der Literatur nur wenige vorliegen.

Tabelle II.

Liquoruntersuchungen im primären Stadium.

Autoren	Gesamtzahl der Primärfälle	Darunter positiv	Zahl d. seronegativen Primärfälle	Darunter positiv	Zahl d. seropositiven Primärfälle	Darunter positiv
Rost	41	0	25	0	16	0
Gutmann	3	0	2	0	1	0
Marcus	4	1 (25 %)	3	1 (33 %)	1	0
Gennerich	29	20 (69 %)	—	—	—	—
Altmann und Dreyfus	8	6 (75 %)	—	—	—	—
Kohrs	101	13 (13 %)	28	3 (11 %)	73	10 (14 %)
Königstein und Goldberger	178	pos. 5 %	—	—	—	—
Schönfeld	9	1 (11 %)	—	—	—	—
Kyrle, Brandt und Mras	50	20 (40 %)	10	0	40	20 (50 %)
Arzt und Fuhs	56	27 (48 %)	27	11 (41 %)	29	16 (55 %)
Fleischmann	41	21 (52 %)	19	9 (48 %)	22	12 (55 %)

Für eine Beurteilung wichtig erscheint vor allem eine Feststellung, welche Werte als positiv gezählt werden. Während wir uns bei der WaR. im Liquor nach dem usuellen Schema, bei der Globulinbewertung nach den Angaben Eskuchens hielten, bezeichneten wir als krankhaft eine Vermehrung von Zellen über 5, einen Nissl über 0,2‰, eine Kolloidreaktion (Goldsol) von  (Fällung zwischen blaurot und violett). Liquores, die Grenzwerte einzelner Reaktionen zeigten, wurden nur bei gleichzeitigem Bestehen einer weiteren Reaktion, die eine deutliche Steigerung über den Grenzwert bot, als positiv bezeichnet. Alle Reaktionen hielten sich in bescheidenen Grenzen. Zahlenmäßig am häufigsten war eine mäßige Globulin-



vermehrung (+ — ++), die zumeist mit einer geringen Ausflockung der Goldsole (+ — ++) Hand in Hand ging, des weiteren zeigte die Zellzahl geringe Erhöhungen (Maximalwert 14 Zellen), und auch die Nissl-Reaktion war nur um weniges gegenüber der Norm erhöht. Bei 3 Fällen des seropositiven Stadiums der Lues fanden wir bei Verwendung größerer Liquormengen nach Angabe von Hauptmann und Hössli (0,1—1,0) auch einen in Spuren positiven Liquorwassermann. Schon im Stadium der Lues I treten sonach bereits geringfügige pathologische Veränderungen im Liquor auf, die bei seropositiven Primärfällen an Zahl und Stärke eine deutliche Zunahme zeigen.

Es wirft sich bei diesen Beobachtungen die Frage auf: Sind diese Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit vorübergehender Natur oder sind sie als Vorläufer eines in Entwicklung begriffenen organischen Nervenleidens auf luetischer Basis zu betrachten. Untersuchungen auf klinische Nervensymptome, wiederholte Kontrollpunktionen nach Ablauf einer gründlichen Kur oder in Intervallen von Monaten und Jahren und schließlich eine sich auf Jahre erstreckende Krankenbeobachtung, könnten darüber Aufschluß geben. Klinische Nervensymptome konnten wir bei keinem der punktierten Fälle im seronegativen Stadium wahrnehmen. Dagegen wurden bei Patienten des seropositiven Primärstadiums nicht selten, worauf übrigens schon Leopold hinwies, neurasthenische Symptome, in vereinzelten Fällen auch Anzeichen für meningitische Prozesse, vorgefunden. Doch sind alle diese Symptome zu gering, um daraus mit auch nur einiger Sicherheit auf eine spezifische Schädigung des Zentralnervensystems und Beginn eines organischen Leidens zu schließen. Repunktionsbefunde stehen uns bis auf einen Fall, der mehrere Wochen nach einer gründlichen kombinierten Kur Schwinden seines leicht positiven Liquorwassermannes und Rückgang der übrigen Symptome zeigte, keine zur Verfügung. Auf Grund eines ziemlich reichen einschlägigen Patientenmaterials aus früheren Jahren, das nicht punktiert wurde, können wir feststellen, daß bei keinem der zahlreichen im Primärstadium erfolgreich behandelten Patienten in der Folge irgendwelche klinische Erscheinungen beobachtet werden konnten, die auf eine luetische Erkrankung des Zentralnervensystems hätten hinweisen können. Die bei unseren Punktionen gefundenen hohen Prozentzahlen von positiven Liquores (48%) lassen auch bei den nichtpunktierten Patienten früherer Jahre einen bestimmten Prozentsatz von krankhaftem Liquorumbau als sicher vorhanden annehmen, der aber späterhin zu keinen nennenswerten Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems führte. Wir müssen daher auf Grund dieser Erfahrungen positive Liquorbefunde im primären Stadium als nicht besonders infaust bezeichnen. Wir schließen uns der Gennerichschen Ansicht an, daß die ziemlich häufigen Liquorveränderungen bis ins Spätprimärstadium noch durch entsprechende Allgemeinbehandlung leicht erfaßbar sind, und wir können auch die in

der früheren Arbeit aus der Klinik festgelegten Richtlinien für die Notwendigkeit der Liquorkontrolle bei gut behandelten Primärfällen mit Gennerich dahin modifizieren, daß nur bei klinischen oder serologischen Rückfällen, die schon längere Zeit bestehen, eine solche sich als nötig erweist.

Anhangsweise soll auch extragenitaler Gesichtssklerosen (Chancres cephaliques) gedacht werden (Tabelle III). In die Tabelle haben wir auch Patienten mit Sklerose und Exanthem, die also schon im frühsekundären Stadium stehen, einbezogen. Es geschah dies nur aus dem Grunde, um mit größerer Deutlichkeit zu beweisen, daß die Vermutung, der Sitz der Sklerose in der Schädelgegend könne in bezug

Tabelle III.

Liquorbefunde extragenitaler Sklerosen. Extragenitale Sklerosen: 10; Liquorbefunde positiv: 3 (30 %).

Mit negativem Blutwassermann 1 (10 %)		Mit positivem Blutwassermann 2 (20 %)		Mit Exanthem 7 (70 %)	
Darunter war der Liquorbefund		darunter war der Liquorbefund		Darunter war der Liquorbefund	
positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
—	1 (100 %)	1 (50 %)	1 (50 %)	2 (29 %)	5 (71 %)

auf Liquorveränderungen von Einfluß sein und ein Chancre cephalique, eine luetische Infektion des Zentralnervensystems frühzeitiger und intensiver hervorrufen (Matzenauer), auf Grund unserer Liquorbefunde nicht bestätigt werden kann. Finden sich doch unter 10 derartigen Liquores, die ihren Sitz an Lippe (7), Kinn (1) und Tonsillen (2) hatten, nur 3 positive Befunde, wovon 2 Fälle bereits im sekundären Stadium sich befanden. Es steht dieser Prozentzahl (30%) eine Zahl von 48% bei genitalen Sklerosen im Primärstadium gegenüber. Die zahlenmäßig festgestellte Tatsache von positiven Liquorbefunden zeigt, daß aus dem Sitz der Sklerose ein Schluß auf die Häufigkeit der Liquorveränderungen nicht gezogen werden kann.

Wechselbeziehungen zwischen luetischer Hauterkrankung und spezifischen Veränderungen am Zentralnervensystem bei spätluetischen Manifestationen.

Liquorbefunde von Patienten mit Gummenbildung oder Entwickelung tubero-serpiginöser Syphilide der Haut können am ehesten Aufschluß geben, ob der mehrfach betonte Antagonismus dieser Erkrankungen der Haut einserseits und des Zentralnervensystems andererseits (Finger, Matzenauer, E. Hoffmann u. a.) zu Recht besteht. Es müßten ja dann, abgesehen von den Fällen metaluetischer Nervenerkrankungen



(Tabes, Paralyse), auch sonst klinische Nervenerscheinungen und stärker ausgeprägte Liquorveränderungen im tertiären Stadium mit Hautmanifestationen nahezu völlig in den Hintergrund treten. Wenn wir daraufhin unser Material sichten, so finden wir 36 Fälle von Gummenbildung der Haut und Schleimhäute; davon zeigen 22 (61%) pathologische Liquorveränderungen (Tabelle IV). Unter den 36 Patienten sind 20 unbehandelt, 16 in früherer Zeit allerdings ungenügend behandelt. Positiven Liquor zeigten 12 (60%) der ersten, 10 (62%) der zweiten Art, ein Prozentverhältnis, das nahezu sich die Wagschale hält.

Tabelle IV.

Liquorbefunde bei tertiärer Haut-Schleimhautlues, oberflächliche und tiefe Gummen: 36; Liquor pos.: 22 (61 %).

Unbehandelt: 20 (55 %)		Behandelt: 16 (45 %)	
Darunter war der Liquor		Darunter war der Liquor	
positiv	negativ	positiv	negativ
12 (60 %)	8 (40 %)	10 (62 %)	6 (38 %)

Vergleichen wir unsere Resultate mit den Ergebnissen anderer Autoren (Tab. V), so kommen wir noch am ehesten den Angaben Gennerichs und Werthers mit 50%, die nur noch von Fleischmann mit 87% und Bering mit 90% übertroffen werden, nahe.

Tabelle V.

Liquorbefunde bei tertiärer Haut-Schleimhautlues.

Autor	Gesamtzahl der Fälle	Davon war der Liquor positiv
Gennerich	7	49%
Werther	12	50%
Kohrs	104	48%
Ravaut	28	2%
Kyrle	82	22%
Altmann und Dreyfuß	2	50%
Bering	20	90%
Rost	7	28%
Eicke	8	37%
Schönfeld	13	23%
Fleischmann	19	87%
Arzt und Fuhs	36	61%

Die krankhaften Befunde bezogen sich auf vermehrte Globulinwerte leichten bis mittleren Grades (+ — ++), Gesamteiweißvermehrung bis 0,3‰. Sie fanden sich in der Mehrzahl der positiven Fälle und gingen zumeist auch mit spezifischer Goldsolflockung leichten bis mittleren Grades einher. Nur in 2 Fällen erfolgte Ausflockung bis blauweiß und weiß. Die Lymphocyten waren



in ungefähr der Hälfte der positiven Fälle vermehrt, darunter in einem Falle so stark, daß von einer Zählung Abstand genommen wurde. Der Liquorwassermann war in Auswertung (0,1—1,0) stets, bis auf einen auch sonst positiven Liquor, negativ. In 5 von den 21 liquorpositiven Fällen waren klinische Nervensymptome nachweisbar, die sich in 2 Fällen zu dem Krankheitsbild der Lues cerebrospinalis und Tabes incipiens verdichteten. Die Krankengeschichten der beiden Patienten seien kurz wiedergegeben:

1. W. V. Liquor-Prot. 210 : 1910. Schanker und Exanthem, 3 Kuren, letzte 1919, bei zweiter und dritter Kur neben Hg-Einreibungen je 1 Neosalvarsan (Dos. IV.); August 1920 ausgedehnte Gummenbildung im Bereiche der rechten Inguinalgegend, WaR. +++. Pat. erhält Neosalvarsan 2,3 g, 22 Hg-Einreibungen und 5 Hg-Injektionen; 2 Monate später erscheinungsfrei, neuerlich kombinierte Kur. Liquor (August 1920): Massenhaft Lymphocyten, Nissl 0,4‰, Globulin +++, Gold.-R. +++ (Lues cerebrospinalis ähnliche Kurve. WaR.: ± (0,1), (+ 1,0). Repunktion am Ende der ersten Kur: Zellen 50,0, Nissl 0,2‰, Globulin +++, Goldsol unverändert, Kurve hat eher an Breite zugenommen. WaR. im Liquor unverändert. Nervenbefund (Doz. Biach): Lues cerebrospinalis.

2. E. M. Liquor-Prot. 213: Infektion unbekannt, multiple Gummenbildung der rechten Brustseite und über dem Stamm, zum Teil auf den Rücken übergreifend mit Erweichung und Fluktuation, universelle Skleradenitis: Luetin +++ WaR. +++. Liquor: $3^1/_3$ Zellen, Nissl 0,075‰, Globulin +, WaR.: —, Goldsol +, Nervenbefund (Doz. Biach): Inzipiente Tabes dorsalis.

Auch bei den Liquorveränderungen der tertiären Lues mit Hauterscheinungen wäre abermals die Frage zu entscheiden, ob ihnen eine besondere Bedeutung in bezug auf eine Erkrankung des Zentralnervensystems zukommt oder ob sie nur einen Restzustand nach abgelaufenem Prozeß vorstellen. Wiederholte Repunktionsbefunde bei einer größeren Zahl der positiven Fälle stehen uns nicht zur Verfügung, doch glauben wir aus der immerhin großen Prozentzahl von Nervensymptomen (25%) der Patienten mit pathologischen Liquorbefunden, darunter einer ausgesprochenen Lues cerebrospinalis und Tabes incipiens, den Schluß ziehen zu können, daß hier doch kaum Reste eines abgelaufenen Prozesses vorliegen, sondern wahrscheinlich ein noch bestehender oder erst in Entwicklung begriffener organischer Prozeß. Gegen die Möglichkeit einer vorübergehenden Affektion des Zentralnervensystems und einer passageren Liquorveränderung spricht auch der in allen Fällen bestehende größere Abstand vom Zeitpunkt der Infektion (5—31 Jahre).

Unsere oben angeführten Befunde lassen uns der Ansicht, daß sich die Syphilis des Menschen nicht selten in einem bestimmten Organsystem lokalisiert und ein gewisser Antagonismus zwischen der Empfänglichkeit der Haut und Schleimhaut einerseits und des Zentralnervensystems andererseits besteht, nur mit Reserve begegnen. Weist doch auch der Fall von Tabes, der ausgedehnte Gummenbildung des Thorax zeigte, deutlich darauf hin, daß trotz verbreiteter Hauterscheinungen metaluetische Prozesse vorhanden sein können.



Zusammenhang zwischen Alopecie und Leukoderm und der Häufigkeit spezifischer Affektionen des Zentralnervensystems.

Unter 49 Syphilitikern, die mehr-minder ausgeprägt die Zeichen von Alopecia spec. und Leukoderma erkennen ließen, waren 45 (92%) positive Liquores, welche sich wie folgt auf beide Krankheitssymptome verteilen (Tab. VI). Unter 31 Leukodermen zeigen 29 (93%) krankhaften Liquorumbau. Von den 31 Fällen gehören 25 der lokalisierten Form des Leukoderms, 6 der universellen an (Tab. VII). Während bei ersteren nur 23 (92%) positiven Liquor zeigten, war die Rückenmark-

Tabelle VI.

Liquorbefunde bei Leukoderm und Alopecia specifica. Alopecia und Leukoderm: 49; Liquorbefunde positiv: 45 (92%).

Leukoderm 31 (63%)		Alopecie 15 (31%)		Leukoderm + Alopecie 3 (6%)	
Darunter war der Liquorbefund		Darunter war der Liquorbefund		Darunter war der Liquorbefund	
positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
29 (93%)	2 (7%)	13 (87%)	2 (13%)	3 (100%)	—

Tabelle VII.

Liquorbefunde bei Leukoderma. Leukoderma: 31; Liquorbefunde positiv: 29 (93%).

Lokalisierte Form (Leucoderma colli, nuchae) 25 (81%)		Generalisierte Form 6 (19%)	
Darunter war der Liquorbefund		Darunter war der Liquorbefund	
positiv	negativ	positiv	negativ
23 (92%)	2 (8%)	6 (100%)	0

Tabelle VIII.

Liquorbefunde bei Alopecia specifica ohne Rücksicht auf andere Erscheinungen. Alopecia specifica: 15; Liquorbefund positiv: 13 (86%).

Alopecia maculosa: 13 (86%)		Alopecia diffusa: 2 (14%)	
Darunter war der Liquorbefund		Darunter war der Liquorbefund	
positiv	negativ	positiv	negativ
12 (92%)	1 (8%)	1 (50%)	1 (50%)

flüssigkeit bei der generalisierten Form bei allen Patienten pathologisch verändert. Punktionsbefunde bei Alopecie liegen uns um die Hälfte weniger vor (Tab. VIII). Unter 15 untersuchten Liquores waren 13 (86%) positiv, davon entfielen 12 auf die makulöse Form der Alopecie mit 13 Punktierten, 1 auf die diffuse mit 2 Punktierten. Als Übergangs- und Zwischenform liegen uns endlich noch die Liquorbefunde von 3 Patienten mit Leukoderm und Alopecie vor, von denen der eine ein



universelles Leukoderm hatte. Sämtliche 3 Liquores waren krankhaft verändert. Die detaillierte Tabelle (Tab. VI) zeigt uns ferner, daß die Prozentzahlen der pathologischen Liquores bei beiden ziemlich gleichhoch sind und infolgedessen eine Trennung in Leukoderm und Alopecie bei Erörterung ihrer Beziehungen zu speziellen Erkrankungen des Zentralnervensystems nicht nötig erscheint. Zudem steht auch das Leukoderm in bezug auf das zeitliche Auftreten und auch nach seiner Entstehung in enger Beziehung zur Alopecia spec., worauf ihr nicht seltenes gemeinsames Auftreten bei ausgedehntem Frühexanthem (4—5 Monate nach der Infektion) hinweist. Desgleichen ist auch das Verhalten der Reaktionen für sich und untereinander bei beiden ein ähnliches. Bei ungefähr 35 Patienten mit Alopecie und Leukoderm besteht Vermehrung der Globuline (+ — + + +) und zum Teil auch der Gesamteiweißmenge (0,2—0,35‰ Nissl). Die Goldreaktion zeigt in 38 Fällen eine typische Luesausfällung zwischen violett und blauweiß (+ — +++). Die Lymphocytenwerte sind bei 31 Liquores in mäßigem Grade erhöht. 7 Liquores endlich geben schwache Hemmung der Hämolyse bei Dosen zwischen (0,1—1,0), wobei auch dreimal der klinische Nervenbefund auf ein organisches Leiden hindeutet. 13 Patienten zeigten Nervensymptome von teils mäßigem Grade bis zum deutlich ausgeprägten Bilde der Lues cerebrospinalis und der Tabes. Es ist dies immerhin mehr als ein Drittel der Luetiker mit Alopecie und Leukoderm und krankhaftem Liquorbefund, wo auch das Ergebnis der klinischen Nervenuntersuchung auf eine spezielle Affektion des Zentralnervensystems organischer Natur hindeutete. 9 Patienten mit pathologischen Liquorresten, die gleich oder mehrere Wochen nach einer kombinierten Hg-Salvarsankur mittlerer Stärke (12 Hg-Bicyanat-Inj. à 0,03 und Neos. 3,5 g) punktiert wurden, ergaben ein ziemlich un befriedigendes Kontrollresultat. Ein Rückgang der Globuline und der Gesamteiweißmenge sowie der Lymphocyten war wohl in der Mehrzahl der Fälle zu erheben, jedoch die Goldsolreaktion zeigte sich bis auf 2 Liquores nicht nur unbeeinflußt, sondern zuweilen noch das Ausflockungsmaximum vertieft. Und das Unverändertbleiben der Goldsolreaktion ist nach den Erfahrungen Kyrles an seinem großen Krankenmaterial als durchaus nicht gleichgültiges Symptom aufzufassen. Besagt es doch nach ihm, daß jederzeit Exacerbationen des Prozesses eintreten können und Kranke solcher Art bezüglich ihres Nervensystems geradezu gefährdet scheinen. Vergleichen wir unsere Resultate mit denen einer Reihe anderer Autoren (Tab. IX), so haben wir mit Cyranka (96%) und Gärtner (90%) den höchsten Prozentsatz pathologischer Liquorwerte, indes zeigen die Prozentzahlen der übrigen zitierten Autoren auch eine immerhin starke Beteiligung des Zentralnervensystems bei Luetikern mit Alopecie und Leukoderm.



Tabelle IX. Liquorbefunde bei Alopecia spec. und Leukoderm.

Autor	Alop. spec. darunter pos.	Leukoderm, darunter pos.	Alopecia spec. + Leukoderm, darunter pos.
Cyranka	29 (pos. 96 %)		
Gärtner.	10 (pos. 90 %)		
Königstein u. Goldberger. .	34 (pos. 73 %)	— pos. 66 %	
Frühwald	36 (pos. 58 %)	30 (pos. 57 %)	
Schönfeld.	21 (pos. 76 %)	13 (pos. 69 %)	
Arzt und Fuhs	15 (pos. 87 %)	31 (pos. 93 %)	3 (pos. 100 %)

Die häufige Beobachtung positiver Liquorbefunde, verbunden mit einer relativ hohen Zahl von bereits ausgesprochenen Zeichen einer organischen Läsion des Zentralnervensystems, die geringe Beeinflußbarkeit der Liquores der meisten repunktierten Patienten weist, was auch schon obige Autoren betonten, auf einen Zusammenhang zwischen diesen Manifestationen und einer Affektion des Zentralnervensystems hin. Prognostisch sind solche Fälle mit Vorsicht zu bewerten, wie ja Patienten mit den klinischen Zeichen einer Tabes und Lues cerebrospinalis zeigen, und erfordern eine intensive, antiluetische Therapie.

Literatur.

Altmann und Dreyfuß, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 9/10. — Arzt und Kerl, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 23, S. 785. — Dermatol. Zeitschr. **29**, H. 1. 1920. — Bering, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 34. — Cyranka, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 26. — Eicke, zit. bei Schönfeld, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**. 1920. — Eskuchen, Die Lumbalpunktion, Urban Schwarzenberg, Berlin-Wien 1919. — Finger, Handbuch der Geschlechtskrankheiten Bd. II, S. 901/2 u. S. 929/30. Wien 1912, Hölder. — Fleischmann Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68** u. **69**, 386. 1921. — Frühwald, Dermatol. Wochenschr. **67**, Nr. 49. — Fuhs und Schallinger, Dermatol. Zeitschr. (noch im Druck). — Gärtner, Dermatol. Wochenschr. **63**, Nr. 28. 1916. — Gennerich, Die Syphilis des Z. N. S., ihre Ursachen und Behandlung. Springer, Berlin 1921. — Gutmann, Dermatol. Wochenschr. **58**, 705. 1914. — Hoffmann, E., Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 45. — Hoffmann, E., Dermatol. Zeitschr. **28**, 262. — Königstein und Goldberger, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 12. — Königstein und Goldberger, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 15. — Kohrs, Dermatol. Zeitschr. 1921, H. 2/3. — Kohrs, Dermatol. Zeitschr. 1920, H. 1. — Kyrle, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **131**, 69. 1921. — Kyrle, Mras und Brandt, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 1. — Kyrle, Mras und Brandt, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 34. — Leopold, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **120**. 1914. — Leopold, Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 17. — Matzenauer, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 33. Handbuch der Geschlechtskrankheiten Bd. III/3, S. 264ff. — Ravaut, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, S. 537. — Ravaut, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1904, T. 5. — Schönfeld, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **127**, 415. 1920. — Werther, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **57**, 61. 1917.



(Aus der II. Dermatologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Wien [Vorstand: Prof. Dr. S. Ehrmann].)

Über experimentell hervorgerufene Purpura beim tuberkulösen Individuum und ihre spezifische Umwandlung.

Von

Dr. **Friedrich Fischl,**
Assistent.

(Eingegangen am 3. Juli 1921.)

Der Symptomenkomplex der Purpura stellt zweifellos keine selbständige Erkrankung dar, nicht die Blutungen an und für sich charakterisieren die hierhergehörigen Affektionen, sondern die Tatsache, daß die Hautblutung das dominierende und essentielle Merkmal derselben bildet. Abgesehen von rein traumatischen Hämorrhagien und der sog. Purpura senilis, von der Unna nachweisen konnte, daß sie mit der Altersdegeneration der Cutiselemente in Beziehung stehe (Unna, Purpura senilis, Arbeiten aus Unnas Klinik 1895), spielen bei den meisten anderen Purpuraarten infektiöse und toxische Einwirkungen (Leukämie, Marasmus, Anämie, Neoplasma) eine ätiologische Rolle. Ohne auf Hautblutungen, die ja bei septischen Prozessen ziemlich häufig vorkommen und auf Bakterienembolie zurückgeführt werden können, näher einzugehen, sowie ohne mich mit den infektiösen Purpuraformen, sekundär septischen Prozessen oder Nachinfektionen nach Variola, Morbillen, Scarlatina, Angina, Typhus, Vaccination usw. zu beschäftigen, möchte ich nur auf ein als Purpura auftretendes Exanthem hinweisen, das Brodfeld (Ein Fall von Lues haemorrhagica, Med. Klin. 1913, Nr. 20, S. 791) bei einem Patienten, der Erscheinungen sekundärer Lues aufwies, beobachtete. Ferner haben Leiner und Spieler ein purpuraähnliches Krankheitsbild als akute hämorrhagische Miliartuberkulose der Haut beschrieben, bei dem reichlich Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden. Überhaupt ist es ja bekannt, daß die Erscheinungen einer Purpura recht häufig bei Kranken gefunden werden, die an chronischer Tuberkulose der Lunge (z. B. Cruice) und anderer Organe leiden. Bei Miliartuberkulose hat Zieler in seltenen Fällen an den Extremitätenenden (Vorderarmen und Unterschenkeln) kleinste, punktförmige Blutungen beobachtet, die von einem roten Hof umgeben waren. Er meint, daß eine Weiterentwicklung dieser „septischen Blutungen“ zu tuberkulösen Hauterkrankungen deswegen niemals beobachtet werden konnte, weil die Miliartuberkulose stets in weniger als 2 Wochen zum Tode geführt hatte. Fränkel konnte in ähnlichen Veränderungen bei Miliartuberkulose nichts von Tuberkulose finden; allerdings wird über die histologischen Veränderungen und den Bacillenbefund nichts ausgesagt. Es gibt auch Fälle, wo das Auftreten von Purpura als Zeichen des Beginnes der allgemeinen Ausbreitung der vorher chronisch verlaufenden Tuberkulose angesehen werden muß, so die Beobachtungen von Lion und Le Playe, Carnot, Bensaude und Harner und Monnot.



Wenn auch nach Monnot und anderen Untersuchern ein Purpuraausbruch manchmal das erste Zeichen einer Tuberkulose sein kann, braucht doch auch bei vorhandener Tuberkulose eine plötzlich auftretende Purpura nicht spezifisch zu sein, sondern sie kann, wie dei Poli zeigte, an eine Mischinfektion (Staphylokokken und Tuberkelbacillen) gebunden sein. Daß tatsächlich eine Purpura bei Tuberkulösen ohne Mitwirkung von Tuberkelbacillen auf tuberkulo-toxischem Wege entstehen könnte, daran lassen die interessanten Untersuchungen Heyrovskys denken; ihm gelang es, mit keimfreien Filtraten aus Glycerinbouillonkulturen von Diplococcus pneumoniae und Streptococcus mucosus nach intraperitonealer Einspritzung bei weißen Mäusen ein der Purpura haemorrhagica sehr ähnliches Krankheitsbild zu erzeugen. Die beobachtete Giftwirkung der Kulturfiltrate ist wohl auf die gelösten Eiweißkörper der Bakterienleiber zurückzuführen. Wir wissen nun seit den Arbeiten E. Cohns, Leloirs, Wagners, Variots, Woodburys, Wiechelts, Köhlers sowie Gougerot und Salins, daß in seltenen Fällen bei Tuberkulösen eine hämorrhagische Diathese vorhanden ist, aus der sich auch durch nicht spezifische, äußere oder innere Einwirkung eine Purpura entwickeln kann. Wiechelt erklärt die genannte Diathese durch Resorption von Toxinen aus plötzlich zerfallenden tuberkulösen Herden; ebenso hält E. Cohn eine Schädigung der Gefäßwände durch tuberkulöse Toxine für wahrscheinlich. Pathogenetisch wird angenommen, daß die Purpura im Zusammenhang mit nervösen vasomotorischen Einflüssen steht, und zwar soll es sich um Blutgefäßläsionen oder viscerale Läsionen (Leber usw.), bedingt durch Infektion, Intoxikation oder Toxiinfektion (Grenet), handeln. Schließlich sei noch erwähnt, daß Köhler bei der Purpura an ein zentral bedingtes Nachlassen des vasomotorischen Tonus dachte, durch welche tonische oder infektiöse Schädigung ist nicht immer mit Sicherheit festzustellen.

Für die Annahme direkter Beziehungen von Purpura zu gleichzeitig bestehender Tuberkulose scheinen Beobachtungen zu sprechen, die Gaucher, Gougerot und Guggenheim gemacht haben; die genannten Autoren stellten nämlich fest, daß in ihren Fällen die Hauterkrankung erst mit der Verschlechterung der Tuberkulose auftritt; ebenso berichten Lion und Le Playe über Koinzidenz mit spezifischer Pleuritis und Raffin de la Raffinie über solche mit Meningitis. Von der Purpura als Indicatorin einer bis dahin nicht manifesten Tuberkulose sprechen Carnot, Bensaude und Harvier, Raffin, Monnot, Morny und Harvier und andere. Hingegen scheint der jüngst von Garin beschriebene Fall nicht unbedingt für eine tuberkulöse Ätiologie zu sprechen. Bei Lebzeiten des Patienten waren keinerlei klinische Manifestationen von Tuberkulose vorhanden; bei der Obduktion jedoch wurde Lungen- und Nebennierentuberkulose festgestellt, ein Befund, der nicht mit Sicherheit für eine spezifische Ätiologie der in diesem Falle beobachteten Purpura verwertet werden kann.

Das Zusammenvorkommen mit anderen, sicher tuberkulösen Dermatosen bezeichnet Lewandowsky als Beweis vierter Ordnung für die spezifisch tuberkulöse Ätiologie einer Dermatose, schätzt sie also sehr gering ein. Es kann ihm bei der Purpura nur eine Bedeutung beigemessen werden, wenn die Purpura gleichzeitig mit hämatogenen Hauttuberkulosen auftritt. Die hierauf bezügliche Literatur ist gering. Landouzy und Laederich sahen bei einer tuberkulösen Septicämie Érythème polymorphe noueux; Monnot 4 Monate nach dem Purpuraausbruch bei einem tuberkulösen Individuum papulo-nekrotische Tuberkulide. Auch einer Beobachtung Pelliers, der chronische Purpura neben einem seit vielen Jahren bestehenden Lupus erythematosus sah, ist nicht viel Wert beizulegen.

Wenn alles auch demnach für die engen Beziehungen der genannten Hautmanifestationen zur Tuberkulose zu sprechen scheint, so ist es doch noch recht



schlecht um die objektiven Belege für diese Annahme bestellt. Bensaude und Rivet berichten wohl über einen positiven Tuberkelbacillenbefund in einem Falle, jedoch fielen alle bisher angestellten tierexperimentellen Untersuchungen negativ aus; jene Autoren, welche sich mit der Blutkultur, Blutüberimpfung sowie der Überimpfung eines excochleierten Purpurafleckes beschäftigten (Liebermeister, Landouzy und Laederich), konnten keine positiven Resultate aufweisen.

Anatomische Befunde wurden überhaupt nicht erhoben. Um diese Lücke auszufüllen, mag das histologische Substrat einer experimentell bei einem tuberkulösen Individuum hervorgerufenen Purpura nebst kurzen orientierenden Daten wiedergegeben werden und einer eigenartigen klinischen Feststellung Erwähnung geschehen.

Der am 11. II. 1921 sub Prot. Nr. 2069 wegen einer Kombination von Erythema induratum Bazin, papulo-nekrotischen Tuberkuliden und Chilblainlupus (Hutchinson) aufgenommenen 42jährigen Patientin J. R. wurde am 12. III. an einer Stelle des rechten Unterschenkels 0,2 ccm physiologische Kochsalzlösung intracutan injiziert. Bereits am Ende desselben Tages zeigten sich an den verschiedenen Teilen dieses Unterschenkels, insbesondere an seiner Vorderseite und an der Außenseite, stecknadelkopf- bis weit über erbsengroße, scharf umschriebene, bläulichrote, nicht schuppende, kaum über das Hautniveau erhabene Flecken, die sich vorwiegend um die Follikel entwickelten. Diese Flecken blieben 2 Tage fast unverändert in der Farbe, vergrößerten sich jedoch ein wenig, am dritten Tage traten annähernd im Zentrum der Purpuraflecken, namentlich auf den größeren, kleine Pustelchen auf, die binnen 2 Tagen einen lividen Farbenton annahmen und 1 Woche nach ihrem Auftreten eine deutlich zentrale nekrotische Partie aufwiesen. Genau dieselben Erscheinungen, also Purpura und papulo-nekrotische Tuberkulide, traten am linken Unterschenkel auf. Intracutane Meningokokkenserum- und Typhusseruminjektion zeitigte dieselben klinischen Erscheinungen. Alle beschriebenen Efflorescenzen heilten binnen ca. 8—10 Tagen; erstere unter stärkerer Pigmentation, letztere unter Hinterlassung typischer gedellter Narben, wie sie bei papulo-nekrotischen Tuberkuliden ständig beobachtet werden. Ein Versuch, dieselben Erscheinungen an den oberen Extremitäten der Patientin hervorzurufen, schlug fehl, ebenso konnten die beschriebenen Phänomene an verschiedenen Vergleichsfällen (Herpes zoster, Ulcus cruris, Eczema seborrhoicum, Purpura senilis, Ulcus tbc., Lupus vulgaris, Erythema exsudativum multiforme usw.) nicht hervorgerufen werden. Das mit excidierten Purpurastücken angestellte Tierexperiment (intraperitoneale Injektion beim Meerschweinchen) verlief negativ. Überimpfung des Pustelinhaltes in die vordere Augenkammer ebenfalls. Es muß noch bemerkt werden, daß die Patientin eine linksseitige tuberkulöse, jedoch nicht floride Lungenaffektion aufwies (Peribronchitis tuberculosa), und daß die am 15. III. auf der Klinik Hochenegg vorgenommene cystoskopische Untersuchung zahlreiche Hämorrhagien im geschwellten Trigonum Lieutaudii ergab.

Die histologische Untersuchung einer Purpuraefflorescenz mit zentraler Nekrosenbildung ergab folgendes: Epidermis normal, nur oberhalb der später beschriebenen Veränderungen in der Cutis und Subcutis findet sich eine mäßige Akanthose. Subpapillar finden wir ein starkes Ödem; die etwas erweiterten Gefäße sind von einkernigen, ziemlich zahlreichen Leukocyten umscheidet. Die Haupterkrankung ist in der Cutis in der Höhe der Schweißdrüsen festzustellen. Daselbst sehen wir eine ziemlich scharf abgegrenzte, aus mononucleären Leukocyten, nekrotischen Massen und geronnenem Fibrin und Erythrocyten in verschiedenen Stadien der Auflösung zusammengesetzte Partie, die epitheloide Zellen und ziemlich reichlich typische Langhanssche Riesenzellen aufweist. In deren



Umgebung, sowie in der Subcutis sind einige Zerreißungen kleiner Venen, deren Wand grobe Veränderungen nicht aufweist, festzustellen. Das Endothel einzelner Venen der Subcutis ist gelockert oder abgeworfen; es besteht auch an mehreren Gefäßen eine Periphlebitis. Die Elasticafärbung (Polychrom-Methylenblau-Orecin) zeigt die sonstige Intaktheit des Gefäßsystems. Im Bereiche des beschriebenen, in der Cutis gelegenen tuberkulösen Infiltrates sind nur einzelne zusammengeknäuelte, degenerierte, elastische Fasern nachweisbar. Das elastische Netz im übrigen Präparate ist intakt. Die Tuberkelbacillenschnittfärbung nach Ziehl-Nelson ließ keine Tuberkelbacillen nachweisen.

Wir glaubten unsere diesbezüglichen Beobachtungen bekanntgeben zu sollen, um das experimentell erzeugte, eigenartige klinische Bild, die Entwicklung eines papulo-nekrotischen Tuberkulides aus einer Purpura bei einem tuberkulösen Individuum (Lunge, Haut) und dessen histologisches Substrat festzuhalten. Pathogenetisch muß man wohl annehmen, daß die Tuberkulose gewissermaßen eine hämorrhagische Diathese erzeugt, wie dies ja Gougerot und Lahn sowie Köhler angenommen haben; diese bleibt latent und wird erst gelegentlich äußerer oder innerer, nichtspezifischer Einwirkungen (physiologische Na-Cl-Lösung, Meningokokken- und Typhusserum) aktiviert. Besonders wichtig scheint uns die Entwicklung einer trotz negativen Bacillenbefunds und Tierversuchs doch klinisch und histologisch sichergestellten spezifischen Efflorescenz, eines papulo-nekrotischen Tuberkulids, auf der Purpura. Der negative Erfolg der bakteriologischen und tierexperimentellen Untersuchung darf uns bei der Seltenheit positiver Befunde bei papulo-nekrotischen Tuberkuliden (Philippson, Mac Leval und Ormsby, Lateiner, Whitfield, Bosellini, Gougerot, Lier), dies die Befunde in der Weltliteratur, nicht wundernehmen.

Unsere Schlüsse sind folgende:

1. Dem Zusammenvorkommen von Purpura mit hämatogenen Hauttuberkulosen (papulo-nekrotischen Tuberkuliden, Erythema induratum Bazin) kommt eine gewisse Bedeutung im Sinne spezifischer Ätiologie zu.

2. Dies wird durch den histologischen Bau (tuberkuloide Struktur) gestützt.

3. Das experimentelle Hervorrufen von Hautblutungen beim tuberkulösen Individuum durch unspezifische Noxen (physiologische NaCl-Lösung, Meningokokken- und Typhusvaccine) kann durch Aktivierung einer vorhandenen latenten hämorrhagischen Diathese (Blutungen in der Blase) erklärt werden.

4. Es scheint durch unsere Befunde wahrscheinlich, daß aus Herden einer Purpura sich Tuberkulide entwickeln können.



Literatur.

Bensaude, R., und Rivet, L. Purpura hémorrhagique et tuberculose. Presse méd. 1906, Nr. 59, S. 467. — Brodfeld, Ein Fall von Lues haemorrhagica. Med. Klin. 1913, Nr. 30, S. 791. — Cannata, S., Zur Pathogenese der Purpura haemorrhagica. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 21, S. 985. — Carnot, Bensaude und Harner, Purpura hémorrhagique grase prétuberculeux. Gaz. des hôp. civ. et milit. **79**, 500. 1906. — Cruice, J. M., The incidence of purpura in the course of chronic pulmonary tuberculosis. Americ. journ. of the med. science **144**, 875. 1912. — Fraenkel, E., Über metastatische Hautinfektionen bei bakteriellen Allgemeinerkrankungen. Derm. Studien **20**, 74. 1910. — Friedländer, Fall von Purpura haemorrhagica, kombiniert mit Lungentuberkulose. Dermatol. Zeitschr. **13**, 649. 1906. — Garin, G., Porpora emorragica e tuberculosi. Rif. med. 1920. — Gaucher, Gougerot und Guggenheim, Érythème polymorphe et purpura d'origine tuberculeuse. J. derm. 2. III. 1911, S. 102. — Gaucher und Lonste, Purpura des membres inférieurs d'origine tuberculeuse. J. derm. 4. III. 1909, S. 107. — Gougerot, H. et Salin, H., Purpura localisé de l'avant-bras, à topographie nerveuse provoque par une constriction de nerf au niveau du coude chez un tuberculeux. J. derm. 1910, S. 213. — Heyrovsky, H., Durch Bakteriengifte erzeugte Haut- und Schleimhautblutungen. Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9, S. 247. — Heyrovsky, H., Durch Bakteriengifte erzeugte Purpura haemorrhagica. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **51**, 501. 1909. — Kluges, L., Eigenartiger Fall von Purpura haemorrhagica fulminans bei einem Erwachsenen. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 4, S. 128. — Köhler, F., Über Purpura rheumatica im Verlauf der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. **15**, 180. 1909. — Landouzy, L. und Laederich, L., Phthisie septicémique etc. Bull. de l'acad. de méd. Paris 1908, **60**, 113. — Lion und Le Playe, Purpura haemorrhagica chez les tuberculeux. Gaz. des hôp. 1910, S. 731. — Monnot, Le purpura dans la tuberculose. Thèse de Paris 1912. — Pollier, Lupus érythémateux et purpura. J. a. s. 1909, Nr. 7. — Dei Poli, Tuberkulose und Purpura. Riv. veneta di scienze med. 1912; Dermatol. Zeitschr. **55**, 1668. 1912. — De Raffin de la Raffinie, G. H., Purpura et tuberculose. Thèse de Bordeaux 1905. — Robert, L., Purpura et tuberculose. Thèse de Paris 1904. — Sieben, Hubert, Über die Behandlung der Purpura haemorrhagica mit Calcium. Med. Klin. **17**, Nr. 4, S. 107—109. 1921. — Unna, Purpura senilis. Arb. aus Unnas Klinik 1895.



Zur Ätiologie des Lupus erythematodes.

Von

Dr. Eugen Neuwirth.

(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Budapester Graf Albert Apponyi-Poliklinik [Vorstand Prof. Ludwig Török].)

(Eingegangen am 8. Juli 1921.)

Histologische, serologische und bakteriologische Tatsachen, welche den tuberkulösen Ursprung des Lupus erythematodes beweisen, stehen uns bloß spärlich zur Verfügung. Es schien daher nicht zwecklos, einen Fall von Lupus erythematodes mitzuteilen, der auf Grund des positiven Ausfalls der Tuberkulinreaktion zur Annahme eines engeren Zusammenhangs mit Tuberkulose berechtigte. Prof. Török hat diesen Fall bereits einmal in ungarischer Sprache publiziert (Budapesti orvosi ujság 1912, Nr. 1), und wenn wir ihn nochmals veröffentlichen, so geschieht dies, um das damals skizzierte Bild mit weiteren Daten zu ergänzen.

Anamnese: O. D., Näherin, 20 Jahre alt. Eltern und 5 Geschwister leben und sind gesund. In der Familie keine Tuberkulose. Sie selbst war bis zum Entstehen ihrer jetzigen Krankheit stets gesund gewesen. Hinsichtlich ihrer Hautkrankheit gibt sie an, daß vor 2 Jahren auf beiden Gesichtshälften gleichzeitig mehrere „Wimmerl" entstanden, die seit dieser Zeit, trotz ärztlicher Behandlung, nicht heilten, sondern sich allmählich verbreiteten. Seit einem Jahr erscheinen Flecke auch auf den Extremitäten. Die Cervicaldrüsen sind seit 5 Jahren vergrößert.

Status am 28. IX. 1911: Auf beiden Gesichtshälften sind mehrere linsen- bis guldengroße Flecke zu sehen; die größeren befinden sich auf der rechten Seite. Die Flecke bestehen meistens aus einem zentralen, atrophischen Teil mit weißer, glatter Haut oder bedeckt mit einer dünnen, adhärenten, etwas rissigen Hornlamelle, die da und dort lichtbräunlich, meistens jedoch durchscheinend weiß ist. Die atrophische, zentrale Partie ist von einem 5—6 mm breiten, lebhaft hyperämischen oder hyperämisch-ödematösen, stellenweise oberflächlich infiltrierten, gegen das atrophische Zentrum zu scharf gezeichneten, gegen die gesunde Haut verschwommenen Saum eingerahmt. Die ödematösen Stellen ragen über das benachbarte Hautniveau ein wenig vor. Das Ödem und Infiltrat sind nur auf das Corium beschränkt, die tieferen Hautschichten bleiben frei. Am hyperämischen Saume und im atrophischen Zentrum sind da und dort einige dunkelrote, erweiterte Blutgefäßchen zu sehen. Manche der kleinen Herde sind nicht atrophisch. Die Flecke sind von rundlicher oder unregelmäßiger Form; im letzteren Fall sind sie



bogenförmig begrenzt. An der zum großen Teil oberflächlich atrophischen Haut beider Ohrmuscheln laufen einzelne, kleine, erweiterte Äderchen. Die Haut des rechten Ohrläppchens ist lebhaft hyperämisch und ein wenig ödematös. Am Rande der linken Ohrmuschel sind zwei lebhaft rote, ein wenig infiltrierte, rundliche Knötchen in der Größe einer kleinen Erbse vorhanden. Linsen- und nagelgroße, rundliche, blaß-hyperämische und fein schuppende Flecke sind zerstreut an der Kopfhaut, in größerer Zahl in der temporalen, occipitalen und lateralen parietalen Gegend vorhanden. Einige Flecke und kleine Närbchen sind auch in der Nackengegend zu sehen.

An der Streckseite der proximalen Hälfte beider Oberarme sind mehrere hyperämisch-ödematöse, oberflächliche, infiltrierte, rundliche, linsengroße Herde zu sehen; einzelne schuppen. Zwischen diesen zerstreut finden sich einige dunkelrote Herde ähnlicher Größe, deren Infiltrat die ganze Coriumdicke einnimmt. Ihr Zentrum weist hier und da eine festhaftende, squamöse Kruste auf, nach deren Entfernung ein ganz oberflächliches, scharf begrenztes Geschwürchen mit rotem Grunde zum Vorschein kommt. In der Gegend beider Ellenbogen, sowohl im oberen Teil des Unterarmes wie im untersten des Oberarmes, sind mehrere Närbchen und einige bohnengroße oder etwas größere, rundliche Infiltrate vorhanden, welche mit einer graugelben Kruste bedeckt sind und die ganze Coriumdicke einnehmen; nach Abheben der Kruste erscheint ein linsengroßes Geschwür mit rotem Grunde. An der Streckseite beider Oberarme, in der oberen Hälfte nehmen bohnen- bis kleinhaselnußgroße, in der Subcutis liegende, sich derb anfühlende, runde, nicht empfindliche Infiltrate Platz, über welche die blaß-cyanotische Haut sich ein wenig vorwölbt. Links sind 4, rechts 5 derartige subcutane Herde zu tasten.

An der Rückseite des proximalen und mittleren Gliedes des kleinen Fingers und des mittleren Gliedes des Mittelfingers der linken Hand ist je eine linsen- bis bohnengroße, bläulich-rote, derbe, nicht empfindliche, die ganze Coriumdicke einnehmende Infiltration zugegen, hier und da läuft eine blutrote Capillare über dieselbe hinweg; mancherorts ist an ihnen eine hornpfropfartige, stark adhärente Schuppenauflagerung nachweisbar. An der Rückseite des ersten Gliedes des rechten Zeigefingers ist eine linsengroße Narbe sichtbar. Je ein linsengroßer, oberflächlich infiltrierter, lebhaft hyperämischer, stark schuppender, scharf begrenzter Fleck ist an der rechten Kniescheibe und der Streckseite des rechten Unterschenkels, im oberen Drittel, zu sehen.

Ein ungefähr apfelgroßes Lymphdrüsenpaket, welches aus linsen- bis kleinhaselnußgroßen Drüsen zusammengesetzt ist, findet sich im Laufe des rechtsseitigen M. sternocleidomastoideus. Eine pathologische Veränderung innerer Organe kann nicht nachgewiesen werden.

Die Kranke erhielt Kochsche Tuberkulininjektionen subcutan. Anfangs $^1/_{100}$, dann 1 mg. Auf die letzte Dose erschien zwar die Hyperämie auf den Flecken des Gesichtes etwas lebhafter, aber eine ausgesprochene Reaktion zeigte sich erst nach Injektion von 3 mg Tuberkulin. Die Temperatur stieg auf 38,5°, die Gesichtsflecken, mit Ausnahme der atrophischen Partien wurden stark hyperämisch und ödematös. An den Herden der Extremitäten war die Reaktion nicht ausgeprägt. Die Behandlung bestand aus Anwendung von Empl. saponat. salicyl., mit welchem die Kranke die Flecken des Gesichtes bedeckte. Außerdem erhielt die Kranke wöchentlich einmal Tuberkulininjektionen ($^1/_{1000}$—$^7/_{0000}$ mg). Bis zum 5. XII. 1911 bekam die Kranke 19 Tuberkulininjektionen.

Krankheitszustand am 5. XII. 1911: Die Mehrzahl der oberflächlicheren Veränderungen der Arme heilte mit Hinterlassung von Narben (an den Armen fand keine lokale Behandlung statt); nur das Infiltrat einzelner Herde ist noch am rechten Arm zu fühlen. Die subcutan gelagerten Knoten verkleinerten sich. Die



Veränderungen an den Fingern flammten wieder auf. Nur das Infiltrat des ersten Gliedes des rechten Zeigefingers verschwand endgültig mit Hinterlassung einer Narbe. Ein Teil der Flecken der Kopfhaut heilte mit geringer Atrophie. Status idem auf der linken Gesichtshälfte. Rechts wurden die Flecken etwas größer, und die Infliration des hyperämischen Saumes wurde an mehreren Stellen ausgeprägter.

Am 1. II. 1912 entstanden in beiden Glutäalregionen 2 subcutane, derbe, rundliche, unempfindliche, erbsengroße Knoten. An den Streck- und Beugeflächen der Finger sind neue stecknadelkopf- bis erbsengroße Knötchen erschienen, einzelne kleinere am Handrücken. Die Flecken des Gesichtes vergrößerten sich ein wenig; kleine atrophische Flecken zeigen sich hier und da an ihnen. Ihre Ränder sind rötlich. An den Flecken und deren Rändern sind mehrere isolierte, kleinere, oberflächliche Knötchen wahrnehmbar. Die Cervicaldrüsen vergrößerten sich.

Am 28. II., als wir die Kranke zuletzt sahen, konnten wir die Vergrößerung der glutäalen subcutanen Knoten beobachten; über dem einen linksseitigen wurde die Haut bläulichrot.

Für den tuberkulösen Ursprung des L. e. sprechen in diesem Falle folgende Momente: „Koinzidenz von Veränderungen des L. e. mit cervicalen Drüsen, das Zusammenvorkommen bzw. die gemeinsame Entwicklung mit an den Armen vorhandenen, oberflächlichen, nekrotischen, acneiformen und subcutanen Erythema-induratumartigen Tuberkuliden und endlich die positive allgemeine und lokale Tuberkulinreaktion.“

Die positive lokale Tuberkulinreaktion, d. h. der biologische Nachweis der Anwesenheit der Kochschen Bacillen, ist in diesem Falle das für die tuberkulöse Natur des L. e. am stärksten sprechende Argument. Es war deshalb von Bedeutung, festzustellen, ob die histologische Untersuchung die klinische Diagnose deckt. Jadassohn betont die Wichtigkeit der histologischen Untersuchung derartiger Fälle, und in seiner Monographie wird nur Wolff erwähnt, der diesem Postulat entsprach. Man darf nämlich nicht vergessen, daß wenn die Hauterscheinungen dem klinischen Bilde des L. e. auch entsprechen, die histologische Untersuchung dennoch ein anderes Resultat ergeben kann. In Töröks Fall war die histologische Untersuchung schon deshalb erforderlich, weil die Herde des L. e. auf Tuberkulin eine starke Reaktion zeigten, während die Tuberkulide, deren bacillärer Ursprung heute kaum mehr zweifelhaft ist, schwach reagierten, was der gewöhnlichen Erfahrung widerspricht. Die bisherigen Beobachtungen haben nämlich ergeben, daß bei der Kombination von L. e. mit Tuberkuliden die letzteren auf Tuberkulin zu reagieren pflegen und nicht der L. e. (Kyrle, Jadassohn, Lewandowsky).

Zwecks Durchführung der histologischen Untersuchung stand mir ein schuppender Fleck des Gesichts und ein aus dem rechten Oberarm excidierter subcutaner Knoten zur Verfügung.

Die aus dem schuppenden Herd angefertigten Serienschnitte zeigten das charakteristische Bild des L. e. In der Epidermis finden wir hauptsächlich in der Hornschicht Veränderungen höheren Grades. Die Hornschicht ist stark verdickt,



Kerne sind in derselben nicht nachweisbar. Das verdickte Stratum corneum dringt in Form sich nach unten verjüngender Kegel tief in die Haarfollikel. Die dem Hornkegel anliegende Epithelschicht des Haartrichters ist verdünnt. Hornkegel finden wir auch an interfollikulären Stellen; hier wölbt die Hornmasse das Epithel gegen das Corium vor. Sonst zeigt die Epidermis keine wesentlicheren Veränderungen.

Das Corium, dessen papilläre Schicht sich hier und da heller färbt, weist folgende Veränderungen auf: Vor allem fällt ein ziemlich dichtes Infiltrat auf, hauptsächlich aus kleinen, runden Zellen mit großem Kern und schmalem Protoplasmasaum bestehend. Vielerorts dringt das Infiltrat in die tieferen Schichten des Coriums, auf manchen Stellen sogar bis in die Subcutis. Die Infiltrationszellen, die die erweiterten Blutgefäße in Form eines bald schmäleren, bald breiteren Gürtels umgeben und die Gefäße in ihrem Verlauf begleiten, sind hauptsächlich in der subpapillären Schicht und dann um die Haarfollikel und Talgdrüsen, in kleinerer Menge und nicht so oft um die Schweißdrüsen zu sehen. Die Rundzellen begleiten die Haarfollikel bis ans Ende, an manchen Stellen dringen wenige Rundzellen in die Follikelwand ein. Auch im Gewebe der Talgdrüsen sehen wir hier und da Rundzellen. Um die Schweißdrüsen ist die Infiltration am schwächsten ausgebildet. — An den elastischen Fasern habe ich keine pathologischen Veränderungen wahrgenommen.

Die zur Hautoberfläche parallel verlaufenden Serienschnitte des subcutanen Knotens zeigten folgende Veränderungen: In der Subcutis erblicken wir an einer, durch 2 dickere, aus bindegewebigen Fasern zusammengesetzte Stränge begrenzten Stelle die Durchschnitte vieler Blutgefäße, meistens Venen. Um die Gefäße findet sich ein hauptsächlich aus Rundzellen bestehendes, der Gefäßwand eng anliegendes Infiltrat, in welchem kleine Hohlräume den Platz der Fettzellen andeuten. Die Wand vieler Gefäße ist verdickt, hier und da einige Rundzellen aufweisend. Die Scheidewände zwischen den Fettläppchen sind auch hochgradig infiltriert. Das rundzellige Infiltrat enthält keine elastischen Fasern.

Im Mittelpunkt der Veränderungen, gleichsam das Zentrum des krankhaften Gebietes bildend, steht der Längsschnitt einer größeren Vene, deren Wand verdickt und infiltriert ist. Auch die Nachbarschaft der Vene ist stark infiltriert. Dieses Infiltrat konfluiert mit den anderen aus Rundzellen bestehenden Herden zu einem ausgedehnten Infiltrat. In diesem infiltrierten Gewebe ist keine normale elastische Faser zu sehen; nur wenige, sehr grazile, stark gewundene kurze Faserstücke sind vorhanden, die sich an manchen Stellen zu kleinen Knäueln zusammenballen. Wir können also feststellen, daß mit der Entwicklung der Infiltration intensive Veränderungen der elastischen Fasern einhergehen, dieselben zerbröckeln und dann zugrunde gehen. Auch an den kollagenen Fasern können wir Veränderungen beobachten. Während wir einzelne aufgedunsene kollagene Fasern in ihrem Verlaufe gut verfolgen können, können wir an vielen dickeren Strängen keine Struktur wahrnehmen, sie wandeln sich in eine homogene Masse um.

Indem wir uns dem Corium nähern, tauchen schlecht färbbare Inseln im infiltrierten Gewebe auf. Diese Inseln verschmelzen miteinander, und in der so entstandenen Masse finden wir nur Kernfragmente und andere Trümmerhaufen; Reste der elastischen Fasern sind kaum noch zu entdecken, an manchen Stellen sehen wir aber dennoch zirkulär verlaufende elastische Fasern, Reste der Blutgefäße.

In der stark entzündeten Zone um das nekrotische Gebiet weisen einzelne Blutgefäße erhebliche Entzündungserscheinungen auf. Die Wand mancher Blutgefäße ist derart gedunsen und infiltriert, daß ihr Lumen kaum wahrnehmbar ist.



Die histologischen Präparate der Gesichtshaut zeigen also Veränderungen, die für L. e., die des subcutanen Knotens des rechten Oberarms solche, welche für Tuberkulide charakteristisch sind.

Es kann also nicht mehr zweifelhaft sein, daß in dem von Török zuerst veröffentlichten Fall die Veränderungen des Gesichts, die auf die Injektion von Tuberkulin lokal positiv reagierten, tatsächlich Lupus-erythematodes-Herde sind und daß in diesem Falle der Tuberkelbacillus als Erreger der Hautveränderungen des Lupus erythematodes anzusehen ist.

Zur Kritik der Dopatheorie.
Entgegnung auf die Arbeit von K. Heudorfer.

Von
Bruno Bloch.

(Aus der Dermatologischen Klinik Zürich.)

(Eingegangen am 8. Juli 1921.)

In seiner Abhandlung „Untersuchungen über die Entstehung des Oberhautpigmentes usw.“ (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. Bd. 134) sowie in einer bereits früher erschienenen kürzeren Fassung desselben Gegenstandes sucht Heudorfer den Nachweis zu erbringen, daß meine, durch die Dopamethode begründete Auffassung vom Wesen des Pigmentbildungsprozesses nicht stichhaltig sei. Er kommt dabei zum Schlusse, daß die Dopareaktion, d. h. die Oxydation des Dioxyphenylalanins innerhalb gewisser Zellen, nicht auf die Anwesenheit eines fermentartigen Agens, der pigmentbildenden „Dopaoxydase“ zurückzuführen, sondern als Funktion des Pigmentes selber aufzufassen sei; sie ist nach ihm „einfach ein besonderer Ausdruck der reduzierenden Eigenschaft des Pigmentes und seiner Vorstufen“.

Ich werde im folgenden zeigen, daß diese Kritik falsch ist, weil sie eine Reihe von bekannten Tatsachen nicht berücksichtigt, andere unrichtig interpretiert und dort, wo sie auf angeblich neue Tatsachen sich stützt, einer Nachprüfung nicht standhält.

Um allzu weitschweifige und überflüssige Diskussionen zu vermeiden, gehe ich hier nur auf die Punkte ein, die neue Tatsachen betreffen oder für die Entscheidung der Frage von wesentlicher Bedeutung sind und vermeide es, wo das nicht absolut notwendig ist, mich mit den rein theoretischen Ausführungen oder mit den Experimenten, die nur die Wiederholung längst bekannter Tatsachen darstellen (dahin gehört z. B. die Nachdunkelung pigmentierter Haut in der Wärme), näher zu beschäftigen.

Das Fundament der Heudorferschen Kritik läßt sich im Grunde genommen auf zwei Behauptungen reduzieren.

Die erste besagt, daß die Oxydation des Dopa eine Funktion des Pigmentes resp. Propigmentes sei; „sie wird verursacht durch die primär reduzierende Eigenschaft des Pigmentes und seiner Vorstufen, ihre Bedeutung entspricht derjenigen der Silberreaktion.“

Wenn diese Behauptung richtig wäre, so müßten die Bilder, die wir durch die Silberreaktion erhalten, sich mit den Oxydationsbildern der Dopabehandlung decken, und dies scheint Heudorfer auch tatsächlich zu glauben. Diese Ansicht ist aber grundfalsch und nur daraus er-

klärlich, daß der Autor über eine viel zu geringe Erfahrung verfügt, sowie Tatsachen, über die ich bereits berichtet habe, vollkommen übersieht.

Daß ein gewisser Parallelismus zwischen Oxydations- und Reduktionsbildern besteht, darauf habe ich schon in meiner ersten Mitteilung hingewiesen und daß dem so sein muß, ist a priori klar. Die positive Dopareaktion innerhalb einer Zelle ist nach meiner Ansicht das Indicium für die Anwesenheit des pigmentbildenden Agens daselbst. Wo dieses Agens vorhanden ist, finden wir meist, wenn auch nicht immer, natives Pigment. Das ist ganz selbstverständlich, und dieser Paralleslismus bildet ja geradezu eine der Hauptstützen der Dopalehre. Wo aber Pigment vorhanden ist, kann es auch das Silbernitrat reduzieren. Daraus ergibt sich ohne weiteres die Konsequenz, daß der Ausfall der Dopa- und der Silberreaktion bis zu einem gewissen Grade miteinander parallel gehen müssen, keineswegs aber die Berechtigung, beide Prozesse zu identifizieren. Im Gegenteil, es gibt eine ganze Reihe von gewichtigen Tatsachen, welche eine solche Identifizierung zur Unmöglichkeit machen und beweisen, daß es sich tatsächlich um zwei wesensverschiedene Vorgänge handelt, die nichts miteinander direkt zu tun haben.

Diese grundsätzlichen Verschiedenheiten oder Inkongruenzen zwischen der Dopaoxydation und der Silberreduktion[1]) sind räumlicher, zeitlicher und sachlicher Natur.

a) Die Annahme, daß sich die Reduktions- und Oxydationsbilder decken, wie sie aus der Identitätslehre folgern würde, ist unrichtig und widerspricht den tatsächlichen Erfahrungen:

Die Silberreduktion findet überall dort statt, wo überhaupt Pigment vorhanden ist, sogar an Pigmenten, die mit dem Melanin nichts zu tun haben. Sie ist ja auch zuerst von Bizzozzero an Levaditipräparaten gefunden worden, in welchen die Spirochäten, die doch gewiß mit dem Pigment nichts zu tun haben, an dem Reduktionsvorgang beteiligt sind. Die Silberreduktion ist daher auch an Stellen positiv, die zwar Pigment enthalten, aber kein Pigment selber zu bilden vermögen und daher nie eine positive Dopareaktion aufweisen. Das gilt vor allem für sämtliche Pigmentzellen der Cutis (mit Ausnahme der Mongolen- und Affenpigmentzellen), in denen ich nach einer Erfahrung, die sich auf viele Tausende von Präparaten erstreckt, nie auch nur eine Spur der Dopareaktion getroffen habe. Es gilt ferner für das pigmentierte Haar. Auch hier findet sich die Dopareaktion ausschließlich in den Bildungszellen (Matrix bis zum Bulbus-

[1]) Der Ausdruck Silberreduktion ist eigentlich nicht richtig. Wie Miescher („Die Chromatophoren der menschlichen Haut und die Herkunft ihres Pigmentes", Arch. f. Dermatol. u. Syphilis) zeigen konnte, handelt es sich bei der Pigmentsilberreaktion gar nicht um einen Reduktionsvorgang, sondern um eine komplexe Bindung zwischen Pigment und Ag-Salz.



hals), nie im Haarschaft, auch wenn dieser noch so reichlich Pigment enthält und eine noch so starke Reduktion aufweist. Es gilt ferner für sämtliches Pigment, das in den obersten Lagen der Epidermis und in der Hornschicht liegt (wie das ja bei stärkeren Pigmentationen und besonders bei gewissen Tierarten häufig der Fall ist). Auch hier ist die Silberreduktion stets positiv, die Dopareaktion stets negativ.

Die Inkongruenz zwischen Reduktions- und Oxydationsbild erstreckt sich aber nicht nur auf den Ort der Reaktion, sondern ebensosehr auf das Reaktionsbild.

Die Präparate, die wir bei der Dopareaktion erhalten, sehen ganz anders aus als die Reduktionspräparate. Auch hier besteht zwar bis zu einem gewissen Grade ein selbstverständlicher Parallelismus. Eine in hochgradiger Pigmenttätigkeit befindliche Zelle, die bis in die feinsten Ausläufer hinein Pigmentkörnchen enthält, wird sich natürlicherweise sowohl beim Oxydations- als beim Reduktionsvorgang als das bekannte, mit ziemlich langen Dendriten versehene Gebilde darstellen, das man seit langem als Chromatophor, besser als Melanoblast bezeichnet. In ausgesprochenen Fällen braucht es ja auch gar nicht zur Sichtbarmachung einer besonderen Reaktion, sondern, infolge der reichlichen Pigmentanhäufung, hebt sich der Melanoblast schon im Nativpräparat als solcher deutlich hervor. Aber es bedurfte erst der Entdeckung der Dopareaktion, um zu zeigen, wie außerordentlich häufig, ja sozusagen physiologisch diese Melanoblastenform ist. Tatsächlich zeigt eine sehr große Zahl von Häuten, besonders im Stadium der Pigmentbildung, nicht selten aber auch sonst — auch hier stütze ich mich wieder auf vieljährige Erfahrung und auf Tausende von Präparaten — in sämtlichen oder dem größten Teil der reagierenden Zellen den Melanoblastentypus mehr oder minder stark ausgeprägt. Im Nativpräparat oder im Silberpräparat wird man vergeblich nach ähnlichem suchen. Ob die Zellfortsätze stets vorhanden, präformiert sind, und nur bei den üblichen Untersuchungs- und Färbungsmethoden sich der Wahrnehmung entziehen, oder ob es sich, wie das bei niederen Tierklassen der Fall zu sein scheint, um contractile Gebilde handelt, die nur bei gewissen funktionellen Zuständen in Erscheinung treten, ist eine Frage für sich, deren Beantwortung für die Auffassung von der normalen Zellstruktur der Epidermis von großem Interesse wäre. Die Tatsache an sich jedoch, und darauf kommt es hier an, beweist, daß selbst innerhalb der reagierenden Zelle das Dopabild etwas ganz anderes zur Darstellung bringt als das Silberpräparat.

b) Nicht nur im räumlichen Bild, sondern auch im zeitlichen Auftreten beider Reaktionen treten große Differenzen zutage.

Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß wir gar nicht selten Zellen finden, die zwar noch reichlich Pigmentkörner enthalten, aber



nur eine schwache oder kaum mehr angedeutete, ja sogar negative Dopareaktion aufweisen. Ich habe schon damals diese Erscheinung damit erklärt, daß eben die Dopareaktion ihrem Wesen nach nicht einen statischen Zustand der Zelle, ihren Pigmentgehalt anzeigt, sondern eine Funktion, nämlich ihr Pigmentbildungsvermögen. Alle weiteren Erfahrungen haben mich in dieser Auffassung bestärkt. Die Dopareaktion ist besonders dann stark, wenn der Pigmentbildungsprozeß angeregt ist, d. h. vor allem im Beginn der Pigmenttätigkeit. Diese kann schwach werden und erlöschen in Zellen, deren Pigmentgehalt noch ein großer ist. Das Pigment, das eben ein relativ sehr stabiler Körper ist und nach meinen und Mieschers Untersuchungen monate- und jahrelang sich innerhalb einer Zelle erhalten kann, persistiert, während die Dopaoxydase, die es ursprünglich gebildet hatte, längst dahingeschwunden ist. In diesem Falle haben wir eine starke Silberreaktion cei schwacher oder fehlender Dopareaktion. Wir finden das häufig in den Endstadien starker Pigmentalterationen (intensive Hyperpigmentation mit nachfolgender Depigmentation). Unter anderem sind mir solche Vorgänge besonders beim Studium der Altershaare aufgefallen (vgl. Bloch, Über die Entwicklung des Haut- und Haarpigmentes beim menschlichen Embryo usw. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 135).

Aber auch das Umgekehrte kommt vor: mehr oder minder starke Dopareaktion, bei vollständig fehlender Silberreaktion. Solche Bilder treffen wir, wie zu erwarten war, besonders beim ersten Ansetzen der Pigmenttätigkeit in der Zelle, bei der Anregung der Pigmentfunktion durch Licht, und vor allem bei embryonalen Zuständen. Ich verweise in dieser Hinsicht auf meine Studien über Pigmentbildung beim menschlichen Embryo. Hier hat sich gezeigt, daß die Dopaoxydase nachweisbar sein kann, lange bevor natives Pigment sichtbar oder, sei es als solches oder als sog. Propigment, durch die Silberreaktion darstellbar ist. Wenn auch in der Regel dem Auftreten der Dopaoxydase die Pigmentbildung und damit die Möglichkeit der Silberreaktion alsbald folgt, so sind doch andererseits die Fälle nicht allzu selten, in welchen durch die Dopareaktion sowohl innerhalb der Basalschicht der Epidermis als auch (viel seltener) in der Haarmatrix schöne Melanoblasten sichtbar gemacht werden, während die Silberreaktion infolge der Abwesenheit des Pigmentes und seiner Vorstufen vollständig negativ bleibt. Dasselbe ist hier und da auch in der Haut Neugeborener zu beobachten[1]).

[1]) Anm. b. d. Korr.: Genau die gleichen Überlegungen und Verhältnisse, wie sie hier unter a) und b) dargelegt sind, gelten, zum Teil noch in stärkerem und evidenterem Maße, für die Entwicklung des Augenpigmentes, die durch die Untersuchungen von Miescher („Die Pigmentgenese im Auge usw.") in neuester Zeit auf meiner Klinik klargestellt worden ist.

c) Fast noch wichtiger als die beiden erwähnten Differenzen und, wie mir scheint, für die ganze Frage geradezu ausschlaggebend ist die Wesensverschiedenheit der beiden Prozesse. Wenn man, wie Heudorfer, davon ausgeht, daß sowohl für die Reduktion als für die Oxydation ein und dieselbe Substanz, im speziellen Falle das Pigment resp. Propigment in Frage kommt, so muß auch die Aufhebung dieser beiden Reaktionen gleichsinnig und mit den gleichen Mitteln erfolgen (nach Heudorfer wären ja beide Prozesse, wofür er allerdings nicht den Schatten eines Beweises erbringt, sogar an die gleiche Atomgruppe des Pigmentes gebunden). In Wirklichkeit verhält es sich gerade umgekehrt: Die oxydierende Funktion der pigmentbildenden Zellen gegenüber dem Dopa erweist sich als eine ganz außerordentlich labile schon durch die kleinsten Eingriffe zerstörbare Eigenschaft, die reduzierende Kraft dagegen ist kaum umzubringen, und das ist auch ganz begreiflich, da sie nicht, wie jene, von einem so labilen Agens, wie es die Dopaoxydase darstellt, abhängt, sondern von einem stabilen, chemisch nur schwer angreifbaren Körper, dem Melanin.

Daß dem so ist, habe ich zu meinem Leidwesen erfahren müssen. Während in der ersten Zeit meiner Dopaversuche, solange ich noch in Basel war, sozusagen sämtliche Experimente, wenn die richtigen Voraussetzungen vorhanden waren, positiv ausfielen, habe ich in Zürich lange Zeit hindurch fast nur Fehlschläge zu verzeichnen gehabt. Es bedurfte außerordentlich zahlreicher und mühsamer Versuche, bis es mir gelang, wenigstens zum Teil, die Ursachen dieser Fehlschläge aufzuklären.

Ein Grund des Mißlingens liegt in der Beschaffenheit des verwendeten Dioxyphenylalanins. Die geringsten Spuren von Beimengung — sie rühren vermutlich von der Herstellung der Substanz her und sind mit den üblichen chemischen Methoden nicht nachweisbar — genügen, um die Reaktion zu verunmöglichen, und es bedarf oft vielfachen Umkrystallisierens, um ein für die Versuche geeignetes Dioxyphenylalanin zu erhalten.

Viel erheblicher aber ist der Wasserfehler. Er stellt die weitaus wichtigste und leider am schwersten zu bekämpfende Fehlerquelle dar. Nie erhält man eine positive Reaktion mit Leitungswasser, und sehr häufig erweist sich auch anscheinend absolut reines, mit größter Sorgfalt hergestelltes destilliertes Wasser als vollkommen ungeeignet. Wir haben oft nach den neuesten und kompliziertesten Methoden versucht, reines Aqua destillata darzustellen, und trotzdem mißlang die Reaktion, wenn wir darin das Dioxyphenylalanin auflösten und die Schnitte in die Lösung hineinbrachten. Schließlich hat sich gezeigt, daß ein Hauptfaktor, der dabei im Spiele ist, durch den H-Ionengehalt des Wassers dargestellt wird. Dieser H-Ionengehalt darf nur innerhalb ganz bestimmter und enger Grenzen schwanken, sonst bleibt entweder die Reaktion ganz aus, oder wir erhalten ein verwaschenes, unbrauchbares

Reaktionbild. Am vorteilhaftesten hat sich eine H-Ionenkonzentration erwiesen, die zwischen

$$[H^{\cdot}] = 2 \times 10^{-8} \text{ und } 5 \times 10^{-9}$$

liegt.

Die gewünschte H-Ionenkonzentration wird dadurch erreicht, daß dem destillierten Wasser, das zur Dopalösung verwendet wird, primäres und sekundäres Phosphat in bestimmtem Mengenverhältnisse beigemischt wird. Seitdem ich mit solchen Mischungen arbeite, sind die Resultate viel besser und exakter und vor allem sicherer.

Aber auch damit ist man noch nicht immer vor schlechten Resultaten gesichert, und es hat sich gezeigt, daß noch ein zweiter Wasserfehler vorhanden ist. Er muß von einer Beimengung, vielleicht metallischer Art, herrühren, die, sei es hemmend oder fördernd, auf die Reaktion einwirkt. Die Einwirkung ist wohl als eine katalytische aufzufassen. Was das für Beimengungen sind, kann ich heute noch nicht sagen. Sicher ist nur, daß sie nur in unendlich kleinen Spuren im Wasser vorhanden sind und den feinsten chemischen Methoden entgehen.

Solche enge Bedingungen des Milieus sind bei vitalen resp. biochemischen Prozessen nichts Außergewöhnliches. Ich erinnere nur an die schönen Untersuchungen von Fleisch, welche gezeigt haben, daß die Ansprechbarkeit der Gefäße innerhalb sehr enger Grenzen vom H-Ionengehalt abhängig ist. Sie deuten darauf hin, in wie unendlich fein abgestuftem Milieu vitale oder den vitalen ähnliche Prozesse verlaufen müssen, und schließlich beruht ein großer Teil dessen, was wir als Lebensvorgang bezeichnen, im Gegensatz zu den Vorgängen, die an der toten Materie ablaufen, auf eben dieser Labilität und Ausgleichungsmöglichkeit der Reaktionen innerhalb der lebenden Substanz.

Ich führe diese Überlegungen hier nur an, um darzulegen, wie labil und zartbesaitet der Vorgang der Dopaoxydation innerhalb der pigmentbildenden Zellen ist. Im schroffen Gegensatz dazu steht die Tatsache, daß durch alle diese Veränderungen der Reduktionsprozeß nicht im geringsten berührt wird. In allen diesen Fällen, wo die Dopareaktion versagt hat, war die Silberreaktion, soweit sie untersucht wurde, ausnahmslos positiv. Sie stellt eben, im Gegensatz zu jener, einen ganz groben chemischen Prozeß dar. Sie ist auch, im Gegensatz zur Dopareaktion, absolut unspezifisch. Ähnliche Reaktionsbilder wie mit $AgNO_3$ lassen sich nämlich auch durch die reduzierende Wirkung des Pigments auf Goldlösungen und Osmiumsäure erzielen.

Ich habe aber nun ferner, um dieses Verhalten noch sinnfälliger zu machen, eine Reihe von Versuchen angestellt, welche direkt zeigen, wie verschieden die beiden Reaktionen in ihrer Beeinflußbarkeit sind. Ich führe der Kürze halber nur eine solche Versuchsreihe an.





Einer stark pigmentierten Patientin wurde ein Stück Nackenhaut entnommen, dieselbe ohne vorherige Fixation nach der von mir früher angegebenen Methode, in Agar, eingebettet und in Gefrierschnitte zerlegt.

Die Befunde, die wir im Nativschnitt, im Dopaschnitt und in den Silberschnitten erheben konnten, sind folgende:

I. Ungefärbter Schnitt (Nativ).

In der ganzen Basalschicht und auch in den beiden nächsten Zellagen sehr reichlich braunes Pigment. Das Pigment sitzt vielfach den Kernen kappenartig auf, teilweise verdeckt es das ganze Protoplasma. Nirgends Dendritenfiguren. Auch in der Cutis (im Papillarkörper und teilweise in der obersten Corionschicht) ziemlich reichlich Pigment. Es zeichnet sich vom Epidermispigment meist durch gröberes Korn aus und liegt teilweise intra-, teilweise extracellulär, oft in Nestern beisammen.

2. Dopareaktion.

Die Dopareaktion wurde mit einer 1‰-Lösung von Dioxyphenylalanin angestellt, sowohl bei Zimmertemperatur, als bei 37°. Es wurden teils einfach wässerige Lösungen verwendet, teils ganz leicht alkalisierte, zum Teil wurden auch Puffersubstanzen (primäres und sekundäres Natriumphosphat) zugesetzt. In sämtlichen Präparaten ist die Reaktion in der Epidermis eine sehr stark positive Schon bei schwacher Vergrößerung und schon bei 15 Stunden Zimmertemperatur zeichnen sich die unteren 2—3 Zellagen der Epidermis als vollkommen schwarzer, schon makrokopisch sichtbarer Streifen ab. Die ganze übrige Epidermis sowie die Cutis sind fast vollkommen hell und durchsichtig geblieben. Bei den Brutschrankpräparaten hat der ganze Schnitt einen graubraunen, diffusen Farbenton angenommen. Die dopapositive Schicht der Epidermis hebt sich aber auch hier noch sehr deutlich ab. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß fast jede einzelne Zelle der Basalschicht, meist auch noch der nächst höher gelegenen Zellreihe, sehr stark reagiert. Die ganze Zelle ist in eine absolut schwarze, undurchsichtige Masse verwandelt. Nur die Stelle des Kernes ist häufig etwas heller ausgespart. Diese reagierenden Zellen tragen meist Melanoblastenform, das heißt sie sind mit außerordentlich feinen, zierlichen, dendritenartigen Ausläufern versehen. Im Gegensatz zu den Pigmentzellen der Epidermis, die maximal reagieren, zeigen diejenigen der Papillarkörper und der Cutis keine Spur einer Reaktion. Der Zelleib ist hier vollständig hell geblieben, das Pigment zeigt dieselbe goldgelbe Farbe, wie im Nativschnitt. Es handelt sich also um eine sehr starke Dopareaktion, die ausschließlich auf die untersten Epidermisschichten begrenzt ist und zur Darstellung von zahlreichen, typischen Melanoblasten führt, von denen im Nativschnitt nichts zu sehen ist. Außerdem reagieren sehr stark vereinzelte, in der Cutis zerstreute Leukocyten.

3. Silberreaktion.

Die Silberreaktion ist in der Epidermis, soweit Pigment vorhanden ist, außerordentlich stark. Dunkelbraune, manchmal fast braunschwarze, grobe Körnchen füllen die ganze Zelle aus (mit Ausnahme oft des Kernes). Die Präparate stellen eine vergröberte Zeichnung der Nativbilder dar. Eigentliche Melanoblastenform mit Dendriten (wie im Dopaschnitt) sieht man hier nicht. In gleicher Weise, nur quantitativ weniger stark, reagieren mit Silber die Pigmentzellen der Cutis, indem hier die Farbkörnchen intensiv dunkelbraun sich gefärbt haben. Immerhin ist zu bemerken, daß die Reaktion doch weniger stark ist als in der Epidermis, da einzelne Körnchen etwas heller gefärbt sind. Das gilt besonders für die, in den tieferen Schichten der Cutis liegenden, pigmenthaltigen Zellen.

Schnitte derselben Haut wurden nun verschiedenen Einwirkungen ausgesetzt, und zwar Blausäure, Schwefelwasserstoff, Schwefeldioxyd.



Ammonsulfatlösung, Lauge und Salzsäure. Nach diesen Vorbehandlungen wurden die Schnitte jeweilen gut ausgespült und zum Teil der Silberreaktion, zum Teil der Dopareaktion unterworfen. Die Einzelheiten ergeben sich aus dem nachfolgenden Versuchsprotokolle.

1. Blausäureversuch.

Die Schnitte werden während 30 Minuten im Exsiccator Dämpfen von Blausäure ausgesetzt, hernach in destilliertem Wasser ausgewaschen und kommen dann während 24 Stunden in eine $1^0/_{00}$-Dopalösung, teils bei Zimmertemperatur, teils bei 37°. Ein anderer Teil der Schnitte wird nach der Blausäurevorbehandlung mit Argentum nitric. nachbehandelt. Resultat: Die Silberreaktion ist nach der Blausäurevorbehandlung nicht nur erhalten, sondern sogar, gegenüber den nicht vorbehandelten Schnitten, deutlich verstärkt. Die Versilberung der Pigmentschicht ist außerordentlich kompakt braunschwarz.

Die Dopareaktion ist durch die Vorbehandlung mit Blausäure vollständig vernichtet worden. Der ganze Schnitt und die Pigmentkörnchen selber haben einen leicht bräunlichen Farbenton angenommen, der bei den Bruttemperaturschnitten stärker ausgeprägt, aber absolut unspezifisch (in Pigmentzellen und Bindegewebe gleich stark) ist.

Höchst bemerkenswert ist, daß die spärlichen, im Gewebe vorhandenen Leukocyten noch sehr gut reagieren.

2. Vorbehandlung mit H_2S.

Die Schnitte werden 30 Minuten im Exsiccator H_2S-Dämpfen ausgesetzt, hierauf ausgewaschen und dann teils mit Argent. nitric. behandelt, teils während 24 Stunden in eine 1 promill. Dopalösung gebracht. Resultat: Die Silberreaktion ist trotz der Vorbehandlung mit H_2S außerordentlich stark, auch hier viel stärker als im nicht vorbehandelten Präparat. Die unteren 2 Drittel der Epidermis sind dunkelbraun bis schwarzbraun.

Die Dopareaktion in den so behandelten Schnitten ist negativ. Der ganze Schnitt und mit ihm das Pigment hat einen gleichmäßigen bräunlichen Farbenton angenommen. Von irgendeiner spezifischen Reaktion ist keine Spur zu sehen.

3. Vorbehandlung mit SO_2.

Die Schnitte werden während 30 Minuten im Exsiccator SO_2-Dämpfen ausgesetzt (hergestellt durch Ausgießen von 10 proz. Salzsäure auf Natriumbisulfit).

Das Resultat ist genau dasselbe wie im vorhergehenden Versuch.

Die Silberreaktion ist maximal stark, Dopareaktion negativ (in den Leukocyten noch teilweise vorhanden).

4. Vorbehandlung mit Ammonsulfatlösung.

a) Gesättigtes Ammonsulfat: Die Schnitte kommen in gesättigte Ammonsulfatlösung. Nach 12—24 Stunden werden sie herausgenommen, ausgewaschen und zum Teil mit Silbernitrat, zum Teil mit Dopalösung behandelt (24 Stunden bei Zimmertemperatur).

Resultat: Die Dopareaktion wird durch die Vorbehandlung mit gesättigtem Ammonsulfat geschädigt (nach 24stündigem Verweilen stärker als nach 12stündigem), aber nicht vollständig aufgehoben. Es ist in den Pigmentzellen der Epidermis noch eine sehr deutlich sichtbare Reaktion vorhanden (Graubraun-Färbung der reagierenden Zellen).

In dem Präparat, das nur 12 Stunden in gesättigter Ammonsulfatlösung war, nachher 24 Stunden in Dopa mit Phosphatzusatz, ist die Reaktion sogar recht stark erhalten.

b) Halbgesättigte Ammonsulfatlösung. Im übrigen gleich a). Resultat: Die Dopareaktion ist vielleicht in einigen Schnitten noch etwas ange-



deutet, in den meisten als vollkommen negativ zu bezeichnen, während die Leukocyten noch reagieren.

Die Silberreaktion ist maximal stark.

5. Vorbehandlung mit Salzsäure, 1 proz. 24 Stunden, nachher ausgewaschen. Resultat: Die Dopareaktion ist absolut negativ (auch in den Leukocyten). Die Schnitte haben zum Teil ziemlich stark gelitten, sind diffus braun.

Die Silberreaktion ist maximal stark, fast die ganze Epidermis ist schwarz.

6. Vorbehandlung mit Lauge:

Während 24 Stunden in 1 proz. Natronlauge, dann ausgewaschen, hierauf teils in Dopa, teils in Argent. nitric.

Resultat: Die Dopareaktion ist vollständig negativ geworden. Die Schnitte haben etwas gelitten, sind diffus bräunlich.

Die Silberreaktion ist noch gut erhalten, aber sehr viel weniger stark als im Nativschnitt (Pigmentschicht ist rostbraun, infolge der Auflösung des Pigmentes durch das Alkali).

Das Resultat dieser Versuchsreihe ist eindeutig und klar.

Es zeigt sich, daß es durch Eingriffe, wie es die Einwirkung von HCN — SO_2 — H_2S - Dämpfen (während 30 Minuten), ferner von Lauge, Säure, Ammonsulfatlösung darstellt[1]), gelingt, die Pigmentzellen resp. die in ihnen enthaltene Dopaoxydase so zu verändern, daß (mit Ausnahme der gesättigten Ammonsulfatlösung) jede Spur einer Dopareaktion verschwindet, während trotz dieser Vorbehandlung das Vermögen der Zellen resp. des Pigmentes, die Silberlösung zu reduzieren, vollständig erhalten bleibt, ja in einigen Fällen sogar erheblich gesteigert wird. Das läßt sich nur so deuten, daß die oxydierende Kraft der Pigmentzelle an ein anderes Substrat gebunden ist als die reduzierende. Damit wird die Ansicht Heudorfers, daß die Oxydation des Dopa durch das Pigment bewirkt werde, hinfällig.

Man könnte nun etwa noch einwenden, nicht das fertige Pigment, wohl aber seine Vorstufe, das sog. Propigment, sei die Ursache der Dopaoxydation. — Dazu ist folgendes zu bemerken: Der Begriff des Propigmentes ist an sich ein durchaus hypothetischer. Er beruht lediglich — basierend auf den Untersuchungen von Bizzozzero und Schreiber und Schneider — darauf, daß sich in den pigmenthaltigen Zellen durch die Silberreduktion gröbere, dunklere und vielleicht auch mehr braune Partikelchen darstellen lassen, als deren im Nativschnitt zu sehen sind. Das Propigment ist also ausschließlich durch diesen Reduktionsvorgang definiert. Diese Eigenschaft besitzen jedoch das fertige Pigment und vor allem auch die Abbauprodukte des Pigmentes (starke Ag-Reduktion durch die blassen Pigmentgranula in den obersten Epidermislagen und in der Hornschicht!) in mindestens gleichem Maße. Letztere geben dabei nie eine Dopareaktion, ebensowenig wie das Pig-

[1]) Die Eingriffe lassen sich noch beliebig vermehren (Einbetten des Hautstückchens in Paraffin, Trocknen der Schnitte usw.).



ment des Haarschaftes. Man müßte also schon annehmen, daß alle die besonderen Eigenschaften, die der Dopaoxydase zukommen (wie die chemische und physikalische Labilität, die Spezifität usw.), dem Propigment resp. dem Pigment in statu nascendi zuzuschreiben sind, bei der Weiterbildung zu fertigem Pigment aber wieder verlorengehen. Das ist an und für sich höchst unwahrscheinlich und durch keine Tatsache oder Analogie gestützt. Unverständlich wäre auch dann die Tatsache, daß Eingriffe, wie Blausäure, H_2S, Kochen, Trocknen usw., die Dopaoxydation vollständig aufheben, während die Ag-Reduktion, d. h. das Charakteristikum des Pigmentes + Propigmentes gut erhalten bleibt resp. sogar gesteigert wird. Diese Hypothese wird aber weiterhin völlig widerlegt durch den bereits erwähnten Umstand, daß die Dopareaktion in gewissen Fällen (Embryo) positiv sein kann in Zellen, wo die Silberreduktion noch ganz negativ ausfällt und daher weder Pigment noch Propigment (dessen einziger Nachweis ebendiese Silberreaktion ist) vorhanden sein kann.

Der zweite Haupteinwand, den Heudorfer gegen meine Dopatheorie erhebt, richtet sich gegen die Enzymnatur der von mir angenommenen Dopaoxydase.

Der Autor glaubt zu dieser Ansicht berechtigt zu sein, da er in seinen Versuchen nachgewiesen haben will, daß die Dopareaktion unspezifisch (auch mit Brenzkatechin und Pyrogallol positiv) sowie gegen Hitze ($^1/_4$—2stündiges Kochen der Hautstückchen) beständig sei.

Ich habe diese Versuche Heudorfers genau nach den Angaben des Autors nachgemacht und bin zu einem absolut entgegengesetzten Resultat gekommen.

Ich lasse zunächst eines der Protokolle folgen:

a) Hitzeversuch: Es wurde ein Stückchen der Haut (es handelt sich um dieselbe Haut wie oben) ohne vorherige Fixation in kochendes Wasser geworfen; nach 1 Stunde wurde die Hälfte des Stückes herausgenommen und in Gefrierschnitte zerlegt. Nach 2 Stunden geschah dasselbe mit der anderen Hälfte. Die Schnitte wurden in gleicher Weise wie die der ungekochten Hautpräparate zum Teil der Dopareaktion unterworfen (sowohl bei Zimmertemperatur als auch bei 37°), zum Teil auch der Silberreaktion.

Das Resultat ist folgendes: Durch das Kochen wird das Pigment nicht zerstört, es bleibt annähernd wie in den ungekochten Schnitten erhalten. Ebenfalls nicht zerstört wird durch das Kochen die Fähigkeit des Pigmentes, mit Silbernitrat zu reagieren, ja sie ist sogar eher noch stärker als im ungekochten Präparat, indem fast die unteren $^2/_3$ der Epidermis in ein beinahe undurchsichtiges, schwarzbraunes Band verwandelt werden. Auch in den Cutispigmentzellen ist die Silberreaktion erhalten.

Vollständig negativ dagegen ist die Dopareaktion in den gekochten Schnitten ausgefallen. Die Pigmentzellen in der



Basalschicht der Epidermis zeigen ungefähr dieselbe Farbe wie in den nicht mit Dopa behandelten Schnitten. Keine Spur von Schwärzung, keine Spur von Melanoblastenform.

Auch 5 Minuten langes Kochen genügte in anderen Versuchen schon, um jede Spur einer Dopareaktion zu vernichten, bei vollständig erhaltener Ag-Reaktion. — Die Resultate werden auch um kein Haar besser, wenn — nach der Angabe Heudorfers $^1/_{10}{}^0/_{00}$-Dopalösung bei 37° (statt $1^0/_{00}$ bei Zimmertemperatur) verwendet wird, wie denn überhaupt die Dopareaktion mit menschlicher Haut im allgemeinen bei Zimmertemperatur schöner und besser ausfällt als im Brutschrank.

b) Brenzkatechinversuch: Die Schnitte bleiben während 36—48 Stunden in einer Lösung von Brenzkatechin von 1 : 3000 bei Zimmertemperatur und 37°.

Das Resultat ist vollständig negativ. Der ganze Schnitt, besonders die Epidermis, hat einen diffusen, bräunlichen Farbenton angenommen. Dieser Farbenton hat sich auch den Pigmentkörnchen mitgeteilt, so daß dieselben gegenüber dem Nativschnitt, in welchem das Pigment eine mehr gelbliche Farbe besitzt, hier (wie übrigens der ganze Schnitt) leicht gebräunt erscheinen. Von irgendeiner Reaktion, die sich mit der Dopareaktion vergleichen ließe, kann nicht die Rede sein. Es ist bemerkenswert, daß auch das Pigment in der Cutis an der leichten Bräunung teilhat.

c) Pyrogallolversuch: Die Schnitte kommen in eine Pyrogallollösung von 1 : 15 000 während 24 Stunden, teils bei Zimmertemperatur, teils bei 37°. Resultat: Der ganze Schnitt ist in beiden Fällen diffus und ziemlich intensiv braun gefärbt (schon makroskopisch sehr deutlich sichtbar). Am stärksten die Hornschicht, aber auch die ganze Epidermis und das Bindegewebe sind ziemlich intensiv braun (mahagoni). In den Schnitten bei Zimmertemperatur ist das Pigment sichtbar, wenn auch viel weniger deutlich als im Nativschnitt. Von irgendeiner Reaktion auch nicht die Spur[1]).

Mit diesen Darstellungen könnte ich mich begnügen. Durch sie ist die Kritik, die Heudorfer an meiner Dopatheorie geübt hat, als vollständig haltlos und unberechtigt erwiesen.

Ich möchte hier noch die Gelegenheit ergreifen, kurz auf die Mitteilung, die Kreibich schon 1918 gemacht hat, zu sprechen zu kommen. Kreibich glaubt gefunden zu haben, daß das Dimethylparaphenylendiamin in den Hautschnitten dieselbe Reaktion gibt wie das Dioxyphenylalanin. Das würde, wenn es vollkommen zuträfe, zwar gegen die, von mir bis jetzt angenommene, strenge Spezifität der Dopaoxydase sprechen, im übrigen aber, wie das auch Kreibich anführt, die Bedeutung der Dopa-

[1]) Diese Versuche bestätigen also, was ich schon in meinen ersten Arbeiten behauptet habe, daß selbst Substanzen, die dem Dioxyphenylalanin viel näherstehen als Brenzkatechin oder Pyrogallol, z. B. p-Oxy-m-Methoxy-Phenylalanin keine Reaktion mehr geben. Ja, sogar Isomere des 3—4-Dioxyphenylalanins, die sich von dieser Substanz nur durch die Stellung der beiden OH-Gruppen unterscheiden, wie z. B. das 2,5 - Dioxyphenylalanin, geben keine Reaktion mehr. Aber selbst, wenn, wie H. fälschlich annimmt, die Reaktion mit Brenzkatechin und Pyrogallol positiv wäre, so würde das — bei der nahen chemischen Verwandtschaft dieser beiden Substanzen mit dem Dopa — an meinen Schlußfolgerungen nicht das geringste ändern.



reaktion für die Pigmentlehre nicht erschüttern. Ich habe die Versuche Kreibichs nachgemacht und bin insofern zu denselben Resultaten gekommen, als tatsächlich in den Schnitten eine dunklere Färbung der Pigmentschicht unverkennbar ist. Aber mit einer gelungenen Dopareaktion läßt sich die an und für sich sehr interessante Kreibichsche Reaktion keineswegs vergleichen. Was nach seiner Methode reagiert resp. dunkel gefärbt wird, ist lediglich das Pigment, und zwar sowohl infolge einer gewissen Nachdunkelung des Pigmentes als auch durch Anlagerung des oxydierten Phenylendiamins an die Granula, was nach den physikalischen Gesetzen der Adsorption sehr begreiflich ist. Ein ähnliches Hervortreten der Pigmentschicht sieht man übrigens stets bei der Färbung von Gefrierschnitten nach der Unna-Pappenheimschen Methode. Von den Dopabildern unterscheiden sich diese Präparate dadurch, daß nicht, wie bei jenen, das ganze oxydasehaltige Protoplasma mit allen seinen Ausläufern reagiert. Die Färbung ist eine granuläre sehr viel schwächere, und die Melanoblastenfiguren treten nur dort zutage, wo sie auch schon im Nativpräparat infolge der spontanen Anhäufung von Pigmentkörnchen vorhanden sind. Ein Vergleich gut gelungener Dopabilder mit Paraphenylendiaminpräparaten läßt ohne weiteres diese fundamentalen Unterschiede zutage treten.

Das Problem der Dopaoxydase ist allerdings mit dieser negativen Arbeit nicht gelöst, und es bietet biologisch so viel Interessantes, daß ich es hier noch mit einigen Worten streifen möchte.

Ich habe mich über die wahre Natur der von mir angenommenen Dopaoxydase schon in meiner ersten Arbeit mit einer gewissen Reserve ausgesprochen. Meine weiteren literarischen und experimentellen Studien konnten mich in dieser Reserve nur bestärken. Die Schwierigkeit ist in der unklaren Definition des Fermentbegriffes begründet. Trotz der ungeheuren Arbeit zahlreicher Chemiker und Biologen sind wir heute von einer gesicherten Begriffsbestimmung und Umgrenzung dessen, was wir Ferment nennen, entfernter als je. Und was von den Fermenten im allgemeinen zu sagen ist, gilt in noch viel höherem Maße von den sog. Oxydasen, die innerhalb der großen Fermentgruppe eine ganz besondere, trotz den schönen Untersuchungen von Chodat, Bach, Battelli u. a., noch durchaus nicht klare Stellung einnehmen. Alle die Eigenschaften, die gewöhnlich als charakteristisch oder gar spezifisch für die Natur eines Fermentes angenommen werden, können unter Umständen, und vor allem wiederum bei den Oxydasen, im Stiche lassen. Was heute als absolut unerläßlich für die Annahme eines Fermentes gilt, kann morgen fallen. Ich erinnere in dieser Hinsicht nur an die von Buchner zum erstenmal widerlegte, vor ihm als absolut sicher geltende Ansicht, daß ein Ferment nur innerhalb einer lebenden Zelle seine Wirkung ausüben könne.

Als solche spezielle Fermenteigenschaften gelten heute mehr oder minder allgemein: die Kolloidnatur des Fermentes, die spezifische Bindung an das Substrat, die Spezifität der Wirkung, die Hitzeunbeständigkeit, die Labilität gegen gewisse Gifte. Soweit diese Faktoren sich bei der Dopaoxydase bestimmen lassen, halten sie der Prüfung stand. Aber selbst wenn weitere Untersuchungen die Hinfälligkeit der einen oder anderen Eigenschaft zeigen würden, so wäre damit der Annahme einer Oxydase noch nicht der Boden entzogen. Ich bemerke, daß z. B. Papain noch bei 85° wirkt, daß einige Oxydasen kurze Zeit die Siedetemperatur vertragen, daß die Peroxydasenwirkungen erst bei 70 oder 80° aufgehoben werden, in vielen Fällen sogar kurzes Kochen ertragen, daß Fermente, unter anderen gerade die der Dopaoxydase so nahestehende Tyrosinase (nach den Untersuchungen von Abderhalden und Guggenheim), sowie die Schultze-Winklersche Oxydase der Leukocyten, nichts weniger als spezifisch sind usw. (alle diese Angaben finden sich in dem großen Werke von Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen).

Für die Auffassung der Dopaoxydase als intracelluläres Ferment resp. als Oxydase spricht ihre große Labilität gegenüber allen möglichen chemischen und physikalischen Einflüssen (vgl. meine früheren Abhandlungen sowie die vorliegende Arbeit), die Abhängigkeit ihrer Wirkung vom Reaktionsmilieu (H-Ionenkonzentration), ihre relative Hitzeunbeständigkeit (mit der schon früher namhaft gemachten Einschränkung), ihre bis jetzt strenge Spezifität und ihre Empfindlichkeit gegen manche Gifte (H_2S, SO_2 und vor allem die Blausäure, die gerade auch die so nahe verwandten Phenolasen schon in geringster Konzentration schädigt).

Trotz alledem möchte ich nachdrücklich betonen, daß der weitere Ausbau der Fermentforschung und eine intimere Kenntnis vom Chemismus der Pigmentbildung uns dahin bringen könnten, unsere Ansicht von der Fermentnatur der Doapoxydase, und der Oxydasen überhaupt, wesentlich zu modifizieren. Ich erinnere daran, daß es einigen Forschern (vgl. vor allem die Arbeiten von Wolf, de Stoecklin usw.) gelungen ist, die Wirkung der Oxydationsfermente durch anorganische und organische Metallverbindungen (sogar hinsichtlich der Spezifität und der Kochunbeständigkeit) nachzuahmen. Selbst wenn man es einmal so weit bringen sollte, das, was wir heute als Dopaoxydase bezeichnen, in der Form eines in seiner Konstitution aufgeklärten Metallsalzkomplexes rein darzustellen, so würde dadurch an der biologischen Bedeutung der Dopareaktion nichts geändert. Als prinzipiell wichtig erachte ich nur den, durch die Dopareaktion zum erstenmal geführten Nachweis, daß im Protoplasma der pigmentbildenden Zellen der höheren Tierklassen ein Agens vorhanden



ist, das aus einer farblosen Muttersubstanz, die vielleicht mit dem Dioxyphenylalanin verwandt oder identisch ist, durch Oxydation und Kondensation das Pigment zu bilden vermag. Die Dopareaktion ist daher gewiß als ein biologischer Prozeß aufzufassen. Als vital darf man sie, streng genommen, nicht bezeichnen; das geht unter anderm ja schon daraus hervor, daß sie auch noch nach Vorbehandlung der Schnitte mit Formol, Äther usw. positiv ausfällt.

Ein so verdienter und kundiger Fermentforscher wie Oppenheimer kommt angesichts der unüberwindlichen Schwierigkeiten, die sich jeder exakten Definition des Fermentbegriffes entgegenstellen, zu folgendem Schluß: „Es ist meines Erachtens nicht möglich, ein Ferment heute anders zu definieren, denn als einen spezifischen Katalysator biologischer Provenienz. Alle anderen Beschreibungen, namentlich die aus rein äußerlichen Eigenschaften geschöpften, wie z. B. die Empfindlichkeit gegen Erhitzen und ähnliche, kommen heute als Definitionsmomente nicht mehr in Betracht."

Nach dieser Definition haben wir ganz gewiß das Recht, das durch die Dopareaktion nachgewiesene, intracelluläre Agens als Dopaoxydase, als das pigmentbildende Ferment aufzufassen.

Damit fallen auch die übrigen Schlußfolgerungen, welche Heudorfer in seiner Abhandlung zieht, dahin. Dazu gehört z. B. seine Hypothese über das Verhältnis der Hautfunktion zu der der Nebenniere (vgl. Schlußpassus seiner Arbeit), die völlig in der Luft steht.

Auch die Reagensglasversuche, die von etwas eigentümlichen chemischen Voraussetzungen ausgehen und keineswegs genügend exakt durchgeführt sind, halten der Kritik nicht stand. Ich habe sie durch den chemischen Assistenten der Klinik, Dr. Labouchère, nachprüfen lassen, und diese Prüfung hat, was das Dioxyphenylalanin und das Pyrogallol angeht, sowohl mit Harnsäure als mit Metol-Hydrochinon, ein absolut negatives Ergebnis gehabt, weshalb ich von der Wiedergabe der Protokolle hier absehe. Nur für das α-Naphthol hat es sich bestätigt, daß der Zusatz von Metol-Hydrochinon (Agfa) die Dunkelfärbung des α-Naphthols beschleunigt. Das ist ein Vorgang, der mit dem natürlichen Pigmentierungsprozeß in keine Beziehung gebracht werden kann, und angesichts der dabei in Frage kommenden zahlreichen, sehr verschiedenen Substanzen (Metol-Hydrochinon ist ein Gemisch von zwei oxydablen organischen Stoffen mit Natriumsulfit) chemisch sich überhaupt kaum befriedigend analysieren läßt (vgl. Friedländer, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **45**, 620).



Über herdförmige Amyloidentartung bei einem Falle von Dermatitis atrophicans diffusa.

Von

Dr. Desider Kenedy.

(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Budapester Graf Albert Apponyi. Poliklinik [Vorstand: Prof. Ludwig Török].)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 8. Juli 1921.)

Die Amyloiddegeneration der Haut wurde bisher klinisch nicht beobachtet. Als pathologisch-anatomischer Befund wird sie von Lindwurm beschrieben, der bei einem Unterschenkelgeschwür in der Papillarschicht Amyloid nachgewiesen hat, ferner von Neumann, der im Subcutangewebe einer atrophischen Bauchhaut Amyloid um die Blutgefäße sah. In beiden Fällen handelte es sich um lokale Amyloidentartung, da in den übrigen Organen Amyloid nicht nachweisbar war. Eingehender befaßte sich mit dieser Frage Schilder, der unter 14 Fällen von allgemeiner Amyloiddegeneration die Haut in 7 Fällen mitbetroffen fand. Besonders bevorzugte Stellen waren die Haut der Achselhöhle und des Kopfes. Ausgedehnte Veränderungen fanden sich jedoch nur in einem Falle und auch in diesem war an der Haut makroskopisch nichts Krankhaftes wahrzunehmen.

Der nachstehende Fall ist meines Wissens der erste und einzige, bei dem die Amyloidentartung der Haut klinisch beobachtet werden konnte. Nebst der herdförmigen Amyloiddegeneration bestand bei unserer Kranken gleichzeitig auch eine Acrodermatitis atrophicans diffusa.

Frau V. A., 56 Jahre alt, Eltern in hohem Alter gestorben, 1 Bruder lebt, ist gesund. Von ähnlichen Erkrankungen in ihrer Familie weiß Pat. nichts. An Kinderkrankheiten erinnert sie sich nicht. Geschwollene Halsdrüsen im 14. Lebensjahre. Pat. heiratete mit 20 Jahren. Das aus dieser Ehe geborene Kind starb $2^1/_2$ Jahre alt. Im ersten Jahre ihrer zweiten Ehe Abortus im zweiten Monate. Je ein Abortus im dritten und vierten Jahre, zu 1 Monat. Das im zehnten Jahre aus zweiter Ehe geborene Kind lebt, ist gesund. Zweiter Mann lebt, ist gesund, 72 Jahre alt.

Fluor albus seit erster Ehe, im stärkeren Maße unmittelbar vor und nach der Menstruation. Nach der letzten Entbindung eitrige Salpingoophoritis. Seit 20 Jahren bestehen bald heftigere, bald erträglichere rheumatische Schmerzen.

Die ersten Erscheinungen des Klimakteriums zeigten sich vor 6 Jahren. Seit 2 Jahren vollständiges Cessieren der Perioden.

Über die Entstehung des gegenwärtigen Leidens weiß Pat. nichts Näheres anzugeben. Sie erinnert sich bloß daran, vor etwa 5 Jahren im Bade wahrgenommen zu haben, daß ihre Füße rot sind und an mehreren Stellen große Pickeln sichtbar waren. Die Entstehung beider schrieb sie dem Ausbleiben der Menstruation zu, und nachdem sie keine lokalen Schmerzen hatte, schenkte sie den Erscheinungen keine weitere Beachtung. Sie glaubt, daß sich die rötliche Färbung der Füße seither nicht geändert hat, sie hat auch weder die Bildung neuerer Pickeln noch aber die Veränderung der alten wahrgenommen.

Status praesens: am 8. XI. 1920 dem Alter entsprechend gut erhaltene, gut entwickelte und genährte, etwas blasse Pat. Befund der inneren Organe: Oberhalb der rechten Lungenspitze verkürzter Perkussionsschall. Herztöne rein. Bauchorgane ohne Befund. Milz, Leber sind nicht vergrößert. Mäßige endarteritische Veränderungen, geschlängelte Art. temporalis, rigide pulsierende Arteria brachialis. Röntgenbefund: Rechte Lungenspitze etwas verschleiert, erweiterter Zwerchfellsinus rechts, mäßige Ectasia aortae. Urinbefund: Eiweiß, Eiter, Zucker und Albumose negativ. Im Sediment einige Eiter- und Epithelzellen. Wassermann negativ, Pirquet negativ.

Die Hautveränderungen beschränken sich auf die unteren Extremitäten. Kopf, Hals, Rumpf und obere Extremitäten sind frei. Beide untere Extremitäten sind von den Zehen bis zur Inguinalbeuge, bzw. bis zur Glutealfalte befallen. Die ganze Haut der unteren Extremitäten ist in verschiedenem Grade hyperämisch. An den Oberschenkeln ist die Hyperämie stärker, hauptsächlich oberhalb der beiden Kniescheiben, wo die Röte eine schwache cyanotische Färbung annimmt. Die Unterschenkel sind blaßrot, am wenigsten befallen sind die rückwärtigen Oberflächen der Unterschenkel. An den vorderen Flächen der Unterschenkel, hauptsächlich über den Tibien, schuppt die Epidermis in großen Lamellen. Die einzelnen Hornlamellen haften mit ihrem mittleren Teil, ihre Ränder sind freistehend und silberfarbig. In der Lederhaut ist kein Infiltrat zu tasten. Oberhalb der Kniescheiben, wo die Hyperämie ausgeprägter ist, ist die Lederhaut etwas dünner und samt der Epidermis in feine Runzeln legbar, gleich einem zerknitterten Zigarettenpapiere. An den Ober- und Unterschenkeln sind einige oberflächliche, nicht über das Hautniveau ragende, dünne Hautvenen sichtbar.

Die amyloidentarteten Veränderungen sind an der Innenseite des rechten Oberschenkels, um die beiden Sprunggelenke und an der äußeren Fläche des linken Unterschenkels lokalisiert. Es sind dies rundliche oder ovale Herde von 0,5—2,5 cm Durchmesser, welche sich mit scharfen Grenzen, halbkugelförmig über die normale Hautoberfläche erheben (s. Abb. 1). Der Anzahl nach sind es 8 Herde am rechten Oberschenkel, im großen dem Verlauf der Vena saphena entsprechend zerstreut, 4 Herde um das rechte, 3 um das linke Sprunggelenk herum und schließlich 4 Herde im mittleren Drittel der äußeren Oberfläche des linken Unterschenkels. Den Herden entsprechend ist die Haut von gelbbräunlicher Färbung und transparent. Die Veränderungen ähneln einem subepithelialen blasenartigen Gebilde, dessen Inhalt die Blasendecke nicht unter größerem Drucke hält, wodurch dieselbe schlaff und faltig erscheint. Einzelne Herde sehen gespannter aus, andere sind schlaffer und mit stärker ausgeprägter Faltung. Die Epidermis



der Herde zeigt keinerlei Veränderung. Die Epidermisfelderung ist erhalten. Die einzelnen Herde haben eine weiche Konsistenz.

Bei leichterem Tasten sind die Herde als eine Erhabenheit klar zu fühlen, bei stärkerem Drucke fühlt der Finger an der Stelle der Herde eine Einstülpung, deren von der benachbarten gesunden Haut gebildete Ränder scharf zu tasten sind und deren Tiefe beiläufig der Dicke der Lederhaut entspricht. Der stärkere Druck hat in den Herden einen Blutaustritt zur Folge und solche Herde werden dann bräunlichblau. Fluktuation ist nicht vorhanden.

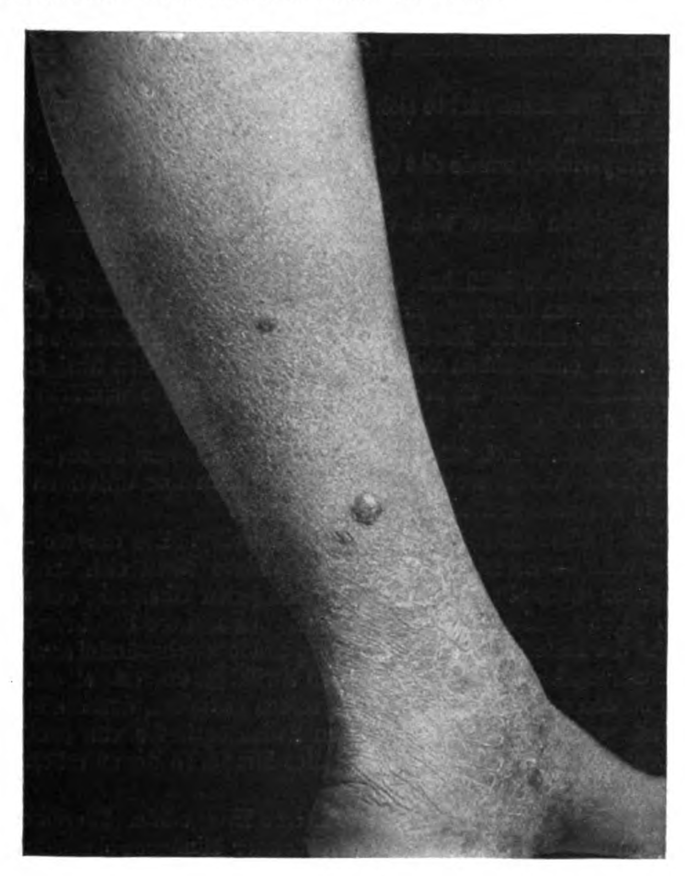


Abb. 1.

Auf Einstich mit einer Nadel entleert sich kein flüssiger Inhalt; eine etwas klebrige Substanz läßt sich jedoch auspressen. Die Nadel dringt fast ohne Widerstand bis zur Subcutis. Durch das Herumführen der Nadel läßt sich die Decke des blasigen Gebildes leicht ablösen und gleichzeitig eine darunter befindliche, sulzartige, klebrige Substanz entfernen. Es entsteht so ein bis zur Subcutis reichender, leicht blutender, scharf begrenzter Substanzverlust. Dieser Eingriff verursacht der Pat. keinerlei Schmerzen.

Die histologische Untersuchung führte zu folgendem Resultate:

Bei der Übersichtsfärbung der ersten Schnitte mit van Gieson fiel es auf, daß sich die dem Herde entsprechende Gewebspartie ziemlich scharf begrenzt, metachromatisch färbte, indem das Bindegewebe nicht die gewohnte rote Farbe

der van Giesonschen Färbung annahm, sondern sich graulichgelb färbte. Im Verlaufe der weiteren Untersuchung erhielten wir die folgende für die Amyloidentartung charakteristischen Reaktionen:

1. Jodreaktion. Der Herd nahm eine rotbraune Farbe an, während das normale Gewebe hellgelb wurde.

2. Jod mit langsamem Zusatz von Schwefelsäure. Die amyloide Partie erhielt eine braunrote, dann violette, schließlich eine schmutzigblaue Farbe.

Beide Reaktionen zeigten also nicht die typisch schöne Farbe, wiewohl sie sich ihr näherten. Dies war wahrscheinlich der Paraffineinbettung zuzuschreiben. Manchmal gelingen diese Reaktionen bei in Paraffin eingebettetem Material überhaupt nicht.

3. Jodgrün. Der Herd färbte sich rubinrot, das benachbarte gesunde Gewebe hingegen bläulichrot.

4. Mit Methylviolett wurde das erkrankte Gewebe rubinrot, das gesunde blauviolett.

5. Durch Thionin färbte sich das degenerierte Gewebe dunkelviolett, die anderen Partien blau.

6. Das instruktivste Bild bot die van Giesonsche Färbung, da hier auch gleichzeitig die feineren histologischen Veränderungen einer näheren Untersuchung unterzogen werden konnten. Die bei der van Giesonschen Methode sich graugelb färbenden Partien entsprachen vollständig den sich nach den übrigen Färbungsmethoden metachromatisch färbenden Partien. Bei der Eosinfärbung war der Kontrast nicht so augenfällig.

Die Epidermis färbt sich mit Weigertschem Hämatoxylin normal und zeigt keine pathologische Veränderung. Stellenweise ist in der untersten Zellenreihe der Epidermis ein vereinzelter Leukocyt sichtbar.

Die Epidermis-Lederhautgrenze ist normal wellig. Die oberste — der Epidermis anliegende — Schicht des Corpus papillare färbt sich in einem ganz schmalen Streifen normal rot, dann folgt ohne jeden Übergang der amyloidentartete Herd. Das kranke Gewebe zeigt eine ganz lockere Struktur auch in der oberen Schicht der Lederhaut. Die entarteten Bindegewebsbündel sind in Gruppen angeordnet und von kleineren und größeren Zwischenräumen getrennt. In manchem Herde ist das mikroskopische Bild insofern geändert, daß die zwischen den kolloiden Bindegewebsbündeln befindlichen Zwischenräume von großen Mengen roter Blutkörper ausgefüllt sind. Es sind dies Herde, in denen schon makroskopisch ein Blutaustritt wahrnehmbar war.

Die Lederhaut enthält zahlreiche erweiterte Blutgefäße. Dieselben sind von einem schmalen Ringe sich normal rot färbender Bindegewebsfasern umgeben. Das Endothel zeigt keine Veränderung. In der Umgebung mancher Gefäße ist ein ausgebreitetes Infiltrat von Rund- und Plasmazellen vorhanden. Die untere Grenze des erkrankten Herdes reicht in die Subcutis und überschreitet die Region der Schweißdrüsen, welche aber, gleich den Blutgefäßen, mit einem dünnen Ringe sich normal rot färbender Bindegewebsfasern umsponnen sind. Im subcutanen Fettgewebe ist stellenweise um die Blutgefäße Amyloid zu sehen. Haarbälge haben wir in den meisten Präparaten nicht gefunden, auch Talgdrüsen fanden sich nur in äußerst spärlicher Anzahl vor. Die Muskelelemente der Haut (Musculi arrectores pilorum) sind durchweg erhalten und in jedem Schnitte sichtbar. Wo die Haarbälge erhalten blieben — vornehmlich am Rande des Amyloidherdes —, sind sie von einem mittels Methylviolett sich intensiv violett färbenden amyloiden Saume umgeben. In der Umgebung der Haarbälge finden wir ein entzündliches Zellinfiltrat. Die Talgdrüsen zeigen keine krankhafte Veränderung. Die elastischen

Fasern sind auch im erkrankten Herde gut erhalten und zeigen keine Abweichung vom normalen Bilde.

Beiderseitig hebt sich der Amyloidherd mit ziemlich scharfen Grenzen von der umgebenden Haut ab. Einige gesunde, sich rot färbende Bindegewebsbündel dringen aber in die erkrankte Partie ein, können dort in beträchtlicher Tiefe verfolgt werden und verlieren sich endlich auffasernd. Das den Herd unmittelbar umgebende Bindegewebe färbt sich rötlichbraun und nimmt nur allmählich die rote Farbe des normalen Bindegewebes an. Dieser Farbenübergang ist stellenweise ausgeprägter und erstreckt sich auf eine größere Fläche. Im angrenzenden Gewebe ist um manches Blutgefäß und Haarbalg ein ausgedehntes Infiltrat sichtbar. Die Bindegewebszellen sind auch im degenerierten Gewebe in normaler Zahl und Anordnung vorhanden. Ihre Zellenkerne zeigen eine deutliche Chromatinfärbung, nur einzelne besitzen einen gequollenen Kern mit spärlichem Chromatin. Die Kernkörperchen sind auch hier deutlich sichtbar.

Wir haben daher in unserem Falle auf der von einer Acrodermatitis atrophicans diffusa befallenen Haut der Schenkel eine in Herden auftretende amyloide Entartung der Haut gefunden. Das häufigere gleichzeitige Vorkommen beider Prozesse ist wahrscheinlich. Dafür spricht einerseits der Fall Neumanns, bei welchem Amyloid im Fettgewebe einer atrophischen Bauchhaut nachgewiesen wurde, anderseits solche, wie die 4 Fälle Töröks (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1910), bei denen auf einer von diffuser Atrophodermie befallenen Haut Herde von äußerst weicher Konsistenz vorgekommen sind, welche in vielen Beziehungen den unserseits wahrgenommenen Amyloidherden auffallend glichen. Es liegt also die Vermutung nahe, daß es sich in solchen Fällen ebenfalls um eine amyloide Entartung gehandelt haben mag, worauf von nun ab die Aufmerksamkeit stets zu lenken ist.

Bei unserer Patientin konnten wir keine Erkrankung nachweisen, welche der allgemeinen Amyloiddegeneration voranzugehen oder dieselbe vielleicht auszulösen pflegt. Gegen die luetische Bewertung der Frühgeburten spricht das frühe Auftreten derselben (im ersten Monate) innerhalb von 4 aufeinanderfolgenden Jahren, der negative Ausfall der Wassermannreaktion und die vollständige negative Anamnese.

In den übrigen Organen ist es trotz sorgfältigster klinischer Prüfung nicht gelungen, auf eine amyloide Degeneration bezügliche Symptome nachzuweisen, und somit ist die Annahme gerechtfertigt, daß es sich in diesem Falle um eine lokale Amyloidentartung der Haut handelt. Übrigens spricht auch das lange Bestehen der Herde (die Patientin ist fast seit 1 Jahre in Beobachtung), ohne daß sich ihnen weitere Veränderungen zugesellt hätten, gegen die Annahme, daß es sich in diesem Falle um ein atypisches Beginnen einer allgemeinen Amyloiddegeneration handeln könnte. Die amyloiden Herde sind in unserem Falle aller Wahrscheinlichkeit nach Folgen der Dermatitis atrophicans bzw. durch den derzeit unbekannten Faktor bedingt, welcher letztere verursacht.



Die sowohl im kranken wie im gesunden (von der Amyloidentartung nicht betroffenen) Gewebe sich vorfindenden Entzündungserscheinungen sind zu Lasten der Dermatitis atrophicans zu schreiben[1]).

[1]) Nach Abschluß dieser Arbeit erschien eine Mitteilung von H. Königstein (Wien. klin. Wochenschr. 921, H. 14), in welcher Verf. über 2 Fälle von Hautamyloidose berichtet. Beide Fälle wurden erst post mortem auf Amyloid untersucht. Im ersten Falle handelte es sich um eine allgemeine Amyloiddegeneration. Bei der Pat. bestand außerdem eine ausgebreitete Atrophodermie der Brusthaut. Bei dem zweiten Fall vermißten wir den Sektionsbefund bezüglich der übrigen Organe. Auch ist der klinische und histologische Befund bloß äußerst kurz bemessen, so daß er nicht zum Vergleich mit unserem herangezogen werden kann.

(Von der Abteilung für Hautkrankheiten der Budapester Graf Albert Apponyi-Poliklinik [Vorstand: Prof. Dr. Ludwig Török].)

Ein Fall von Pseudoleukämie mit Hautveränderungen.

Von

Dr. Emerich Lehner,
Assistent.

(Eingegangen am 8. Juli 1921.)

Wir haben bei einer an Pseudoleukämie erkrankten Patientin Hautveränderungen beobachtet und histologisch untersucht. Da über ähnliche Fälle in der Literatur nur sehr wenig zu finden ist, teilen wir den Fall mit.

Frau J. S., 62 Jahre alt, suchte unsere Ambulanz am 1. IX. 1920 mit der Klage auf, daß ihr Körper mit Ausschlägen behaftet ist; sie gab des weiteren an, daß sie vor längerer Zeit an einer hiesigen Klinik mit Arsen und Jodkali behandelt wurde. Januar 1920 bemerkte sie, daß an verschiedenen Stellen ihres Körpers unter der Haut gelegene schmerzlose Geschwülste auftreten. Seit dieser Zeit juckt ihr ganzer Körper. Die Hautausschläge bestehen seit 2 Monaten, treten periodisch schubweise auf, bleiben eine Zeitlang manifest, um dann zu verschwinden. Der Ausschlag juckt stark. Während dieser Anfälle fühlt sie starkes Unwohlsein. Vor 1 Woche entstand ein an der linken Orbiculargegend lokalisierter, schmerzhafter Ausschlag.

Status praesens: Pat. stark abgemagert; die sichtbaren Schleimhäute blaß. Die Haut dunkelbraun verfärbt, besonders der Hals, die beiden Seiten des Stammes und die Streckseiten der Extremitäten trocken, mit unzähligen Excoriationen und konsekutiven Narben besetzt, hauptsächlich an den Streckseiten der Extremitäten, am Rücken und am Bauche. Auf den ganzen Körper zerstreut, speziell aber auf den Streckseiten der Extremitäten, auf dem Rücken, dem Bauche und dem Gesichte sind linsen- bis bohnengroße, derbe, dunkelrote, an der Hautoberfläche halbkugelförmig oder flach emporragende, in den obersten Schichten der Lederhaut sitzende Infiltrate tastbar. Im Zentrum dieser Infiltrate befindet sich ein kleines, wasserhelles Serum enthaltendes Bläschen, an dessen Peripherie das Infiltrat wie ein schmaler, roter Saum erscheint; einzelne Bläschen scheinen auf gesunder Haut entstanden zu sein, um diese herum ist kein Infiltrat tastbar. Die Mitte der Bläschen zeigt einen winzigen, punktförmigen Blutaustritt; ähnlich große Blutaustritte sind an verschiedenen Stellen des Körpers und am weichen Gaumen zu sehen. Dort, wo die Decke der Bläschen geplatzt ist, wird die lebhaft rote Papillarschicht sichtbar. Im Zentrum einiger Infiltrate sitzt an Stelle des Bläschens eine stark haftende, rötlichbraune, unter das Niveau der umgebenden Haut gesunkene, trockene Kruste. Außerdem finden sich allerorts kleine, pockenartige Narben, um die herum die Haut stark pigmentiert ist.

Auf der Streckseite der Extremitäten sieht man außerdem hyperämisch-ödematöse, hirse- bis linsengroße, nicht infiltrierte, urticaria-, prurigoartige Knötchen, welche, gleich den oben beschriebenen Infiltraten, stark jucken und deshalb größtenteils aufgekratzt sind.



Unter den Brüsten, in der Gegend des Epigastriums und am oberen Teile des Bauches ist die Haut diffus hyperämisch, ihre Furchung stärker ausgeprägt (licheninfiziert) und zeigt eine lamellöse Schuppung.

In der linken Supraorbitalgegend, auf der Stirne und an der Nasenwurzel auf heller- bis zweikronengroßen Flecken, finden sich gruppenweise angeordnete, teilweise mit blutigem Serum gefüllte Bläschen, bzw. auf die obersten Schichten der Lederhaut lokalisierte Geschwüre (Herpes zoster). An dieser Stelle wird über starken neuralgiformen Schmerz geklagt.

Die Lymphdrüsen unter dem Kinne und in der Occipitalgegend sind vergrößert; bohnen- bis taubeneigroß; dasselbe gilt auch für die inguinalen, supraclavicularen und axillaren Drüsen, wobei eine der letzteren rechterseits Kindskopfgröße erreicht. Die Drüsen fühlen sich derb an, sind schmerzlos und frei beweglich mit glatter Oberfläche. Milz stark vergrößert.

Blutbefund: Zahl der roten Blutkörperchen 5 100 000, Zahl der weißen Blutkörperchen 9 800, Verhältnis 1 : 520. Hämoglobin 65%, polynucleäre Leukocyten 33,5%, Mononucleäre (groß 3%, klein 62%) 65%, Übergangsformen 1,5%.

Krankhafte Formelemente der Blutzellen sind nicht zu finden. Wassermannreaktion negativ. Herz und Lunge zeigen keine krankhafte Veränderung. Urinbefund normal.

Am 3. IX. 1920 neue Eruption. Auf beiden unteren Extremitäten und Armen entstehen infiltrierte juckende Herde ohne Bläschenbildung. Temperatur 37,5°. Das Impfresultat des einem Bläschen steril entnommenen Serums auf Bouillon ist negativ; negatives Resultat ergab auch der Züchtungsversuch mit dem Blute der Pat. Pirquet negativ.

Ein seit 2—3 Tagen bestehendes, mit einem Bläschen behaftetes, erbsengroßes Infiltrat der Streckseite des Oberschenkels wurde zur histologischen Untersuchung excidiert.

20. IX. 1920. Die Zostereruption an der Stirn ist abgeheilt; die neuralgiformen Kopfschmerzen bestehen jedoch weiter. Der größte Teil der Ausschläge auf dem Körper ist in Heilung begriffen; einige Herde verschwinden spurlos, andere mit Hinterlassung einer kleinen pockenartigen Narbe. Das Jucken besteht permanent.

30. IX. 1920. Unter allgemeinem Unwohlsein, Appetitlosigkeit und Temperatursteigerung (37,8°) treten neuere Hauterscheinungen auf; teils Infiltrate, teils mit Serum gefüllte Bläschen. Am weichen Gaumen und an der Uvula entstehen gleichfalls erbsengroße Bläschen. Der Juckreiz während dieses Anfalles ist auf das unerträglichste gesteigert. Der größte Teil dieser Herde ist bis zum 10. X. abgeheilt, der linksseitige Kopfschmerz ist geschwunden. Der Juckreiz besteht, ist aber abgeschwächt.

Wir sahen die Kranke seither nicht, wurden aber am 20. XI. 1920 davon verständigt, daß sie gestorben sei. Die Obduktion konnte aus uns ferne liegenden Gründen nicht vorgenommen werden, ebenso die Excision einer Drüse.

Histologischer Befund. Einbettung in Paraffin. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin; polychromes Methylenblau; Weigerts Fibrinfärbung. In der Epithelschicht, 8—10 Papillen entsprechend, ist Blasenbildung sichtbar. Die Decke der Blase bildet das normale Str. corneum, die Basis bilden teilweise die Spitzen der entblößten Papillen, teilweise veränderte Epithelzellen der interpapillären Epithelleisten. Der Inhalt der Blase ist eine serofibrinöse Masse, in welcher zerstreut polynucleäre Leukocyten und veränderte Epithelzellen sichtbar sind. Der größte Teil der Epithelzellen ist abgerundet, ihr Stachelpanzer ist geschwunden, sie liegen lose nebeneinander. Ihr Protoplasma ist homogenisiert, hyalinförmig und gibt die Fibrinreaktion. Die Kerne einzelner Zellen sind anscheinlich intakt und zeigen keine Chromatinveränderung, bei anderen ist das Chromatin in eine amorphe



Masse umgewandelt oder in mehrere, kleine, amorphe Schollen zerfallen. Einzelne Zellenkerne färben sich durch Kernfärbemittel blaß, andere nicht, diese werden durch Eosin rot gefärbt. Zerstreut sind große Zellen sichtbar, ihre Größe beträgt das 4—5fache der anderen Zellen. Das dünne homogenisierte Protoplasma umschließt 3—4 oder noch mehr Kerne, von denen einige blasse Kernfärbung zeigen, andere nicht gefärbt werden. Diese Zellen färben sich mittels der Weigertschen Fibrinfärbung blau.

Von den Papillen zeigen die im Zentrum der Blase liegenden die ausgesprochenste Veränderung. Sie sind gedunsen, ödematös, ihre Capillaren erweitert, mit Blut gefüllt, ihr Endothel gedunsen; in einzelnen ausgesprochene Stase der weißen Blutkörperchen; stellenweise Blutaustritt in das umgebende Gewebe; das Ödem sehr stark entwickelt und das Bindegewebe in eine sich blaß färbende, amorphe Masse umgewandelt, in welcher zerstreut polynucleäre Leukocyten sichtbar sind. Die starke Hyperämie, das Ödem, die Hämorrhagie sind auch in den übrigen Papillen, wenn auch in etwas geringerem Grade, vorhanden.

Entsprechend der Blase, ja selbst diese Stelle überschreitend, befindet sich im obersten Teile der retikulären Schicht des Coriums ein kleinzelliges, diffuses Infiltrat, in dem der Blase zugewandten Teile ist ausgesprochenes Ödem sichtbar, der untere Rand des Infiltrates ist gegen die unteren Schichten des Coriums scharf abgegrenzt. Das Infiltrat besteht zum größten Teile aus kleinen Lymphocyten: Kleine, runde Zellen, welche einen sich gut färbenden Kern und einen äußerst dünnen, kaum erkennbaren Protoplasmasaum besitzen. Außer diesen Zellen sind noch einmal so große, sich blaß färbende, ovale Zellen sichtbar, die einen großen Kern zeigen, in welchem 1—2 sich stärker färbende Kernkörperchen zu finden sind. Diese letzteren bilden meist kleine bis größere Gruppen und liegen gewöhnlich im Zentrum eines größeren Lymphocytennestes. Außer diesen 2 Haupttypen findet man hie und da Fibroblasten und 1—2 Mastzellen. Riesenzellen und Zellen des Sternbergschen Typus sind nicht vorhanden. Durch das Infiltrat ziehen Bindegewebsstränge und teilen dasselbe in Fächer. Nekrose ist in dem Infiltrate nicht zu beobachten. Um das diffuse Infiltrat herum sind in der obersten Schicht des retikulären Teiles des Coriums zerstreut scharf umschriebene, kleinere bis größere, runde oder längliche Lymphocytennester zu sehen, besonders entlang dem Verlaufe der Gefäße; in den tieferen Schichten sind diese Infiltrate in der Umgebung der intakten Schweißdrüsen zu finden. Die Gefäße im Infiltrate sind erweitert, ihr Endothel gedunsen.

Gestützt auf den Blutbefund (relative Lymphocytose [65%] ohne Vermehrung der weißen Blutkörperchenzahl), des weiteren auf die Tatsache, daß die Drüsen und die Milz vergrößert sind, den Haupttypus im Infiltrate der Haut die Lymphocyten bilden, Sternbergsche Zellen fehlen und Tuberkulose nicht nachgewiesen werden konnte, stellten wir die Diagnose auf Pseudoleukämie.

Unserem Falle ähnliche Hautveränderungen haben beschrieben: Mraček, der in den bei einem leukämischen Kranken attackenweise auftretende papulo-vesiculös-hämorrhagischen Hautveränderungen schwere Degeneration der Retezellen, Lymphocytenansammlung in der Papillarschicht und Thrombose der kleinen Gefäße fand. Mariani (Fall II der Abhandlung), in dessen Falle bei einem leukämischen Kranken ähnliche Veränderungen entstanden sind, deren Auftreten eine ekzematoide, juckende Eruption teilweise begleitete, teilweise



noch voranging. Die Bläschen verschwanden in 8—10 Tagen, um neueren Platz zu machen. Der histologische Befund zeigte ein entlang den Gefäßen verlaufendes leukämisches Infiltrat und einen in der Epithelschicht sich abspielenden schweren Degenerationsprozeß.

Einen ähnlichen der Bläscheneruption des letzten Falles entsprechenden histologischen Befund beschrieb Andry bei seinem pseudoleukämischen Kranken, ferner Jamasaki-Pick, Hoffmann, Bloch, Königstein bei Lymphogranulomatosis.

Zusammenfassung.

Bei unserer an schwerer Pseudoleukämie leidenden Patientin treten plötzlich gegen ihr Lebensende unter allgemeinen Unwohlsein anfallsweise verschiedene Hautveränderungen auf, zu welchen sich ein Herpes zoster gangraenosus gesellte. Unter den Hauterscheinungen besteht als älteste und konstanteste der Juckreiz, welcher während der Anfälle intensiver, in den anfallsfreien Intervallen weniger empfunden wird. Auf der Haut entstehen neben urticaria-prurigoartigen Knötchen und punktförmigen Blutaustritten Infiltrate im Corium, zu welchen sich Bläscheneruption gesellt. Dort, wo sich Bläschen bilden, entsteht auch oberflächliche Nekrose. Alle diese Veränderungen jucken intensiv, heilen nach längerer oder kürzerer Dauer spontan, entweder spurlos oder mit Hinterlassung einer pockenähnlichen Narbe. Der histologische Befund der bläschentragenden Infiltrate zeigt eine im Epithel verlaufende schwere Degeneration, welche speziell die Retezellen betrifft und als Endresultat zu einer Koagulationsnekrose derselben führt. Im Zentrum der Bläschen sieht man Nekrose und Blutung der Papillen. Die epithelialen Veränderungen sind genau dieselben, wie sie sich auch bei Herpes zoster, Variola, Varicella finden. Im Stratum papillare und reticulare der Lederhaut ist ein diffuses Infiltrat sichtbar, welches an der Peripherie dem Verlaufe der Gefäße folgt und in den tieferen Schichten nur um die Schweißdrüsen zu finden ist; die Gefäße sind erweitert, ihr Endothel gedunsen und zeigen Stasis der weißen Blutkörperchen.

Die klinische Beobachtung liefert zahlreiche Tatsachen: wie das die Hauteruption begleitende allgemeine Unwohlsein, Temperatursteigerung, das plötzliche schubweise und zahlreichen Herden stattfindende Auftreten der Herde, sowie ihre Lokalisation hauptsächlich an symmetrischen Stellen der Extremitäten, aus welchen gefolgert werden kann, daß die pathologischen Veränderungen der Haut auf hämatogenem Wege entstanden sind.

Literatur.

Paltauf, Mračeks Handbuch der Hautkrankheiten, S. 659. — Mariani, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., 1914. — Dössekker, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., 1919.



(Aus der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Wilhelminenspitales in Wien [Primararzt: Prof. Dr. Moriz Oppenheim].)

Das Verhalten der cutanen Tuberkulinprobe nach Pirquet bei verschiedenen Dermatosen und im Verlaufe der Lues unter gleichzeitiger Ausführung der v. Groer-Hechtschen pharmakodynamischen Cutanreaktion bei einem Teil der Fälle.

Von

Dr. **Alfred Gutmann,**
Sekundararzt der Abteilung.

(Eingegangen am 7. Juli 1921.)

Die cutane Tuberkulinprobe, welche bei Großstädtern nach Hamburger[1]) bereits im 12. Lebensjahre in 95% der Fälle positiv ausfällt, wobei die Zahl und Stärke der positiven Reaktionen nach M. Oppenheim und Wechsler[2]) bis zum 55. Lebensjahre noch zunimmt, erleidet nach den beiden letztgenannten Autoren bei Hautkrankheiten, welche auf einer allgemeinen schweren Vergiftung des Organismus beruhen, gewisse Veränderungen, und zwar im Sinne einer Verzögerung, Abschwächung oder vollständigen Aufhebung der Reaktion. Es handelt sich dabei vielleicht um eine Verdrängung der Tuberkuloseantikörper durch Immunsubstanzen, welche durch die gerade bestehende Allgemeinvergiftung des betreffenden Organismus entstanden sein können. Eine zweite Erklärung wäre, daß durch die gerade bestehende Allgemeinvergiftung eine (klinisch meist nicht nachweisbare) Herdreaktion und damit eine vermehrte Antikörperbildung gegen das aus den Tuberkelherden resorbierte Tuberkulin hervorgerufen wurde; durch letztere würde dann ein so rascher Abbau des in die Haut eingebrachten Tuberkulins bewirkt, daß es daselbst zu keiner Reaktion kommen kann (nach der Theorie Wolff-Eisners). Der positive Ausfall der Pirquetreaktion ist der Ausdruck einer (meist in der Kindheit) stattgehabten tuberkulösen Infektion; der tuberkulosefreie Mensch reagiert in keiner Weise auf Tuberkulin [Krämer[3])].

Über das Verhalten der Pirquetreaktion bei Masern berichten Preisich[4]) und Pirquet[5]), daß nämlich die cutane Tuberkulinprobe bei der Florition des Exanthemes vorübergehend aufgehoben ist; als Ursache dafür wird angenommen, daß eine Absorption der zum Zustandekommen der Tuberkulinreaktion notwendigen Antikörper statthat; auf diesem Fehlen der Antikörper beruhe die oftmalige rapide Ausbreitung der Tuberkulose während der Masern. R. Lenneberg[6]) fand beim Scharlach eine Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit der Haut gegen Tuberkulin in den ersten Krankheitstagen; die Reaktion kehre wieder zwischen dem 5. und 10. Krankheitstage. E. Schiff[7]) gibt an, daß die Pirquetreaktion (von vereinzelten Ausnahmen abgesehen) während der Grippeerkrankung ebenfalls negativ ausfällt. M. Oppenheim und Wechsler[2]) untersuchten das Verhalten der Cutanreaktion nach Pirquet bei 1308 Hautkranken, wobei die letzteren jedoch, da es sich meist um ambulante Patienten handelte, nicht immer so regelmäßig beobachtet werden konnten, wie es bei den 200 Fällen der Fall war, über die im



folgenden berichtet werden wird, so daß hier die geringere Anzahl der Untersuchten durch den Wert einer konstanteren Beobachtung wettgemacht wird.

Die künstliche Beeinflussung der Allergie bei Tuberkulose wurde von Karczag[8]) (in Budapest) eingehend studiert. Karczag stellte Versuche an über den Einfluß von Farbe und Belichtung der Versuchstiere, von Ernährung und der Inanition auf die Allergie, über das Verhalten während und nach der Gravidität, ferner über die Einwirkung des Benzols, von organotherapeutischen Drüsenextrakten und der experimentellen Tierpellagra auf die Allergie. Auch Oppenheim und Wechsler berücksichtigen in ihrer Arbeit außer Alter und Geschlecht auch Haarfarbe, Darmtätigkeit und Dermographismus bei dem Untersuchten, von welch letzteren Momenten jedoch bei den vorliegenden Untersuchungen abgesehen wurde.

Kämmerer[9]) weist auf eine ganze Reihe von Momenten hin, welche geeignet sein sollen, den Ausfall der Pirquetreaktion zu beeinflussen; außer dem bereits oben Angeführten komme noch die Menge des Tuberkulins, und zwar außer der injizierten die tatsächlich resorbierte Menge in Betracht; die tatsächlich resorbierte Menge wieder sei abhängig von Wundgröße, Lymphspalten und Blutgefäßen. Es ist nun die Schwierigkeit, bei sämtlichen untersuchten Patienten eine gleich große und gleich tiefe Excoriation zu setzen, zweifellos ein Nachteil der Pirquetschen Methode. Ein diagnostisches Tuberkulin wurde von Moro[10]) angegeben, welcher gleichzeitig die Einreibung mit diagnostischer Tuberkulinsalbe empfiehlt, welche der cutanen Impfung nach Pirquet an Empfindlichkeit nicht nachstehen soll. Nach W. Schönfeld[11]) gibt von allen Arten der percutanen Tuberkulinzuführung die Intracutanreaktion (Mantoux-Escherich) die verläßlichsten Resultate in bezug auf das Anzeigen der cellulären Abwehrkräfte des Organismus. Dennoch wurde bei den vorliegenden Untersuchungen an der Pirquetschen Methode festgehalten, wobei jedoch auf eine möglichste Gleichmäßigkeit der Tuberkulinapplikation größtes Gewicht gelegt wurde; es wurden alle Patienten mit demselben Impfbohrer behandelt; ferner wurden alle Excoriationen von derselben Hand, also mit jedesmal annähernd gleicher Intensität gesetzt. Als Applikationsstelle wählten wir stets die Beugeseite des Vorderarmes. Bemerkt sei an dieser Stelle, daß nach Wolff-Eisner, Wichmann[12]) u. a. der Pirquet im Krankheitsherd noch positiv ausfällt, bei negativem Ausfall in der Normalhaut; wir wählten für die nachstehenden Untersuchungen zur Tuberkulinapplikation stets normale Hautstellen, da bei unseren Untersuchungen, wo es sich ja (wie eingangs erwähnt) nur darum handelte, die etwaige Verdrängung der in dem gesamten Hautorgane (bei einmal stattgehabter Infektion) vorhandenen Tuberkuloseantikörper durch andere Immunsubstanzen festzustellen, das Auftreten einer Herdreaktion in der Haut nicht von Interesse war. Da nach Kämmerer ein wichtiges Beeinflussungsmoment für den Ausfall der Pirquetreaktion das Zustandsbild der Haut abgibt, wurde bei zahlreichen Patienten die pharmakodynamische Cutanreaktion nach v. Groer-Hecht[13]) ausgeführt; diesbezüglich wurden in letzter Zeit von Curschmann [Rostock[14])] Untersuchungen angestellt mit dem Ergebnisse, daß eine Parallelität der spezifischen und unspezifischen Reaktion bestehen soll. Ein besonders starker Pirquet brauche weder besonders lebhafte Abwehrreaktionen noch einen besonders aktiven tuberkulösen Krankheitsprozeß zu beweisen. Es sei gleich an dieser Stelle bemerkt, daß (abgesehen von der Tuberkulose) bei den verschiedenen Dermatosen, welche von uns untersucht wurden, eine weitgehende Parallele zwischen spezifischer (Pirquet) und unspezifischer (pharmakodynamischer) Cutanreaktion nicht gefunden wurde. Im Gegenteil zeigte sich z. B. bei Urticaria acuta, Herpes zoster, Psoriasis acuta, stark nässenden, nicht artifiziellen Ekzemen, bei welch letzterer Krankheit die Exsudationsfähigkeit der Haut naturgemäß besonders gesteigert ist, die Pirquet-



reaktion in einem sehr großen Prozentteile der Fälle negativ. Etwas Ähnliches gilt für die luetischen Exantheme, bei denen die spezifische Cutanreaktion in 68% der Fälle negativ, die Adrenalinprobe meist auffallend stark positiv war.

Nach Hamburger[15]) ist der tuberkulös infizierte Mensch immer für Tuberkulin in geringerem oder höherem Grade empfindlich; der Grad der Tuberkulinempfindlichkeit sei bei verschiedenen Menschen und bei demselben Menschen zu verschiedenen Zeiten verschieden. Hamburger unterscheidet zwischen einer negativen und einer positiven Phase der Tuberkulinempfindlichkeit. Erstere oft sofort eintretend und 3—4 Tage dauernd; letztere nach 4—7 Tagen eintretend. Die Wiederholungen der Pirquetisierung bei den einzelnen Patienten wurden nie zu einer Zeit ausgeführt, welche der negativen Phase der Tuberkulinempfindlichkeit entsprochen haben könnte.

Es sei nun noch erwähnt, daß die spezifische Tuberkulinwirkung bereits vor mehreren Jahren und nun wieder in neuerer Zeit angezweifelt wurde. Es stellte sich nämlich heraus, daß der tuberkulös infizierte Mensch für artfremdes Eiweiß überhaupt eine erhöhte Empfindlichkeit aufweist. Krehl und Matthes[16]) erzielten tuberkulinähnliche Reaktionen durch Injektion von Albumosen. R. Schmidt und O. Kraus[17]) (Prag) glauben nach den Erfahrungen mit der parenteralen Milchinjektion auch nicht mehr an eine spezifische Tuberkulinwirkung, da nach parenteraler Milchinjektion bei Tuberkulösen nicht nur Allgemein-, sondern auch Herdreaktionen auftreten können. Demgegenüber sei nur bemerkt, daß keiner der nichtspezifischen Eiweißkörper in so minimalen Mengen wirkt wie das Tuberkulin, dessen Spezifizität auch durch die biologischen Reaktionen bestimmter Antigen-Antikörperbindungen erwiesen wird, welche nur das Tuberkulin gibt [F. Klemperer[18])].

Zu der Ausführung der Tuberkulinprobe bei den nachstehenden Untersuchungen gelangte stets unverdünntes Alttuberkulin Koch (hergestellt im Serotherapeutischen Institut in Wien) zur Verwendung; es wurde bei sämtlichen Patienten in vollständig gleichmäßiger Weise auf der Excoriationsstelle eintrocknen gelassen; die Kontrollstelle wurde mit einer $^1/_2$ proz. Phenollösung in Glycerin bedeckt; Ablesung erfolgte nach 48 Stunden, der weitere Verlauf wurde beobachtet. Im folgenden gelten für den Grad der Reaktion folgende Bezeichnungen: schwach positiv = Rötung von weniger als 1 cm Durchmesser; positiv = Rötung von 1—2 cm Durchmesser; stark positiv = Rötung von mindestens 2 cm Durchmesser mit stärkeren ödematösen Schwellungen.

Bei allen Untersuchten wurde ein physikalischer Lungenbefund erhoben; von einer Röntgendurchleuchtung mußte (2 Fälle ausgenommen) vorläufig aus technischen Gründen abgesehen werden.

Gleichzeitig mit der Pirquetisierung wurde bei vielen Patienten, wie bereits erwähnt, die v. Groer-Hechtsche pharmakodynamische Cutanreaktion, bei manchen Erkrankten an einer gesunden und einer befallenen Hautpartie, ausgeführt; zur Verwendung kamen dabei eine 1 proz. Morphinlösung in physiologischer Kochsalzlösung und eine 1 proz. Adrenalinlösung (Marke Heisler); die Applikation erfolgte intracutan mit Pirquetschem Impfbohrer; die Kontrollstelle wurde mit physiologischer Kochsalzlösung bedeckt. Ablesung der Reaktion erfolgte im Durchschnitt nach 10 Minuten; nur bei besonders raschem Auftreten der Reaktionserscheinungen bereits nach 5 Minuten. Die jeweilig aufgetretenen Reaktionen wurden dann in jedem Falle noch längere Zeit hindurch beobachtet.

Für die Überlassung von 2 Fällen von Sarcoid Boeck aus der Lupusheilstätte in Wien bin ich Herrn Primarius Prof. Dr. R. Volk zu aufrichtigem Danke verpflichtet.

Im folgenden wurden die Hautkrankheiten in drei Gruppen eingeteilt, und zwar in:



I. Hautkrankheiten entzündlicher Natur.
   A. Urticaria, Prurigio, Erythema exsudativum multiforme, toxische Erytheme, Pemphigus vulgaris chronicus, Herpes zoster, Purpura simplex et rheumatica.
   B. Psoriasis vulgaris, Lichen ruber, Pityriasis rubra.
   C. Ekzem.

II. Parasitäre Hauterkrankungen (Scabies, Trichophytia superfic. corporis, Pityriasis rosea, Eczema marginatum seu mycoticum).

III. Neubildungen. (Mycosis fungoides, Morbus Recklinghausen, Sarcoid Boeck.)

Die Lues wurde eingeteilt in:

I. Seronegative Sklerosen.
II. Seropositive Sklerosen.
III. Luetische Exantheme.
IV. Lues latens { seropositiv. / seronegativ.
V. Tertiäre Lues.

Es war ursprünglich projektiert, nunmehr die Untersuchungsergebnisse bei den einzelnen Krankheitsgruppen tabellarisch zusammengestellt folgen zu lassen; leider mußte in letzter Stunde von diesem Vorhaben Abstand genommen werden, da der Abdruck der Tabellen zu viel Raum in Anspruch genommen hätte.

Es seien zunächst die Untersuchungsergebnisse bei der I. Gruppe (= Hautkrankheiten entzündlicher Natur) zusammengefaßt (Alter der Patienten zwischen 12 und 60 Jahren):

Die Pirquetreaktion war bei den Krankheiten der Gruppe A. (= Urticaria, Erythema exsudativum multiforme, Erythema toxicum, Herpes zoster, Purpura simplex et rheumatica), für welche allgemein eine innere Ursache angenommen wird, in 14 Fällen von 26 (= 53,8%) negativ, in 9 Fällen (= 34,6%) schwach positiv und in den restlichen 3 Fällen (= 11,6%) positiv. Der Großteil der negativen Reaktionen entfiel dabei auf die Urticaria, bei welcher von 10 untersuchten Fällen 7 einen negativen Pirquet zeigten (= 70%).

Bei den unter Gruppe B. zusammengefaßten Krankheiten (Psoriasis vulgaris acuta et chronica, Lichen ruber, Pityriasis rubra), deren Ätiologie ungeklärt ist und bei welchen von manchen Autoren Zusammenhänge mit der Tuberkulose angenommen werden, war die Pirquetreaktion in 20 Fällen von 33 (= 60,6%) negativ, in 5 Fällen (= 15,2%) trat eine verspätete schwach positive Reaktion auf, ohne daß es dabei (wie bei der torpiden Reaktion) zu einer Papelbildung gekommen wäre. 5 Fälle (15,2%) verhielten sich schwach positiv, 3 (= 9%) positiv. Hier entfiel der Großteil der negativen Reaktionen auf die akute Psoriasis (9 von 11 Fällen = 81,8%).

Die unter C. zusammengefaßten Ekzeme ergaben in 4 Fällen von 18 (= 22,2%) negatives, in 12 Fällen (= 66,7%) schwach positives und in 2 Fällen (= 11,1%) positives Resultat. Es standen sich dabei die



negativen Reaktionen beim artifiziellen und nicht artifiziellen Ekzem mit 16,6%: 25% gegenüber; demnach bestand zwischen beiden ein wesentlicher Unterschied zugunsten der nicht artifiziellen Ekzeme, bei welchen die negativen Reaktionen überwogen. Auffallend war das schon oben erwähnte Verhalten der Pirquetreaktion in 15,2% der untersuchten Psoriasis-vulgaris-Fälle, bei welchen eine schwach positive Reaktion erst nach 3 Tagen auftrat, ohne daß es dabei zu einer ausgesprochenen Papelbildung gekommen wäre. Dieses Verhalten wurde bei der akuten Psoriasis in 2 von 11, bei der chronischen in 3 von 20 Fällen beobachtet.

Von 4 Fällen der Gruppe A., bei welchen eine bestehende Lungenaffektion physikalisch nachweisbar war, reagierten 2 negativ, 1 schwach positiv und 1 positiv, von 3 analogen Fällen der Gruppe B. alle 3 schwach positiv und von 3 derartigen Patienten der Gruppe C. 2 schwach positiv und 1 positiv.

Erster Patient: Leichte Schallverkürzung oberhalb der linken Spina scapulae (ohne Rasselgeräusche). Zweiter Patient: Leichte Schallverkürzung über beiden Spitzen, rechts einzelne trockene Rasselgeräusche. Dritter Patient: Schallverkürzung über der linken Spitze mit Einengung des Krönigschen Spitzenfeldes. Vierter Patient: Einseitige paravertebrale Dämpfung ohne Aktivitätssymptome. Fünfter Patient: Einengung beider Spitzenfelder $l < r$, verschärftes Exspirium daselbst. Sechster Patient: Schallverkürzung über der linken Spitze, Einengung des Krönigschen Spitzenfeldes. Achter Patient: Einengung des rechten Krönigschen Spitzenfeldes, daselbst Atemgeräusch etwas rauh. Neunter Patient: Schallverkürzung über dem linken Oberlappen, über der Unterlappenspitze vereinzelte trockene Rasselgeräusche. Zehnter Patient: Einengung des linken Krönigschen Spitzenfeldes.

Was nun das Verhalten der v. Groer-Hechtschen pharmakodynamischen Cutanreaktion anbelangt, so zeigte es sich, daß die Vasoconstrictionsreaktion nach Adrenalin in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle stark positiv, die Vasodilatationsreaktion nach Morphin aber fast stets negativ ausfiel, das heißt, zwischen dem hyperämischen Hof, welcher normalerweise um die Kontrollexcoriation als traumatische Reaktion auftritt und dem um die Morphinexcoriation entstandenen war fast nie ein Unterschied zu bemerken; daher scheinen diese beiden Reaktionen, soweit man nach 52 Fällen urteilen kann, wenig verwertbar zu sein. Größere Schwankungen wies die Exsudationsprobe nach Morphin auf, und zwar in bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens der Quaddel, den Zeitpunkt ihres Schwindens und auf ihre Größe und Derbheit, wobei diese Schwankungen sowohl bei verschiedenen Hautkrankheiten als auch bei derselben Erkrankung bei verschiedenen Patienten und bei demselben Patienten an verschiedenen Körperstellen (erkrankten und normalen) beobachtet werden konnten. Eine gesteigerte Exsudationsreaktion (= rasches Auftreten und rasches Schwinden der Quaddel) wiesen auf: akute Urticaria, Herpes zoster, akute Psoriasis



und Ekzeme, welche stärker näßten. Herabgesetzt erschien die Reaktion bei der chronischen Urticaria und chronischen Psoriasis sowie beim seborrhoischen Ekzem (Eczema petaloides). Die positiven Reaktionen waren meist stärker an den erkrankten als an den klinisch normalen Hautstellen.

Von 27 Fällen (zwischen 12 und 55 Jahren) der Gruppe II (parasitäre Hauterkrankungen: Scabies, Trichophytia superficialis corporis, Pityriasis rosea, Eczema marginatum seu mycoticum) waren 13 negativ (= 48,2 %), 12 schwach positiv (= 44,4 %) und 2 positiv (= 7,4 %). Von den 13 negativen Fällen entfiel der Großteil auf das Eczema in scabioso (5 von 11 Fällen = 45,4%) und auf die Pityriasis rosea (7 von 9 Fällen = 77,8%). Ein positiver Lungenbefund bestand bei keinem der Patienten dieser Gruppe. — Beim Eczema in scabioso bewirkt möglicherweise die ekzematische Komponente das oben erwähnte Ergebnis in bezug auf den Ausfall der Pirquetreaktion. Bei der Pityriasis rosea könnte man annehmen, daß es sich bei ihr entweder um gar keine Pilzerkrankung handelt oder daß zumindest eine bestimmte Disposition des befallenen Individuums (intestinale, neurotische Störungen) zum Zustandekommen einer Pityriasis rosea notwendig ist; daß bei letzterer Erkrankung nur das klinische Bild auf der Haut dem bei der Trichophytia superficialis corporis gleicht, wie ja z. B. auch der Tuberkelbacillus und die Spirochaeta pallida trotz ihrer Verschiedenheit auf der Haut außerordentlich ähnliche Bilder erzeugen können.

Der Ausfall der Pirquetreaktion kann nach dem Erwähnten mit dazu beitragen, ob die Diagnose Trichophytia superficialis corporis oder Pityriasis rosea zu stellen ist.

Bei Gruppe III (Neubildungen: Mycosis fungoides, Morbus Recklinghausen, Sarcoid Boeck (Lupoid]) ergab sich folgendes Resultat: Von 2 Fällen eines prämykotischen Stadiums einer Mycosis fungoides beide mit negativer Pirquetreaktion. Lunge bei beiden Patienten o. B. Von 2 Fällen mit Morbus Recklinghausen ebenfalls beide mit negativem Pirquet. Lunge bei beiden Patienten o. B. Ebenso verhielten sich 4 Fälle von Sarcoid Boeck (histologisch: lymphocyten- und plasmazellenarme Epitheloidzellentuberkulose); die Lungenbefunde der Patienten (Alter zwischen 21 und 42 Jahren) lauteten: Erster Patient: Lunge o. B.; zweiter Patient: Einengung eines Spitzenfeldes, daselbst verschärftes Exspirium; dritter Patient: Röntgenbefund: Leichte Verdichtung des Hilusschattens mit kleinen Drüsenschatten, sonst normaler Befund; vierter Patient: Röntgenbefund: Interlobäre Schwarte rechts vorne zwischen Mittel- und Oberlappen. Spitzen normal hell. Die Pirquetisierung wurde bei allen 4 Patienten nach einigen Wochen wiederholt, wobei die Reaktion nach 48 Stunden bei allen negativ war; nur bei einem Patienten trat am 3. Tage eine verspätete schwach posi-



tive Reaktion ohne Papelbildung (ähnlich den bei der Psoriasis beschriebenen) auf.

Vielleicht gehört eine negative Pirquetreaktion mit zum Bilde eines Boeckschen Sarkoides.

An die bisherigen Ausführungen über die Untersuchungsergebnisse bei den Hautkrankheiten mögen sich die bei der Lues in ihren verschiedenen Stadien anschließen (Alter der Patienten zwischen 17 und 56 Jahren):

I. Seronegative Sklerosen:

Von 12 Fällen zeigten 2 (= 16,7%) eine negative, 9 (= 75%) eine schwach positive und 1 (= 8,3%) eine positive Pirquetreaktion. Lunge bei allen Patienten o. B. bis auf einen, welcher einseitig leichte basale Adhäsionen aufwies (P.-R. schwach positiv).

II. Seropositive Sklerosen:

Es ergaben hier von 12 Fällen mit seropositiver Sklerose 3 (= 25%) eine negative und 9 (= 75%) eine schwach positive Pirquetreaktion; bei Wiederholung der Pirquetisierung nach 8 Tagen bei der Hälfte der Fälle (Exanthem bestand zu dieser Zeit noch keines) war keine Änderung der Reaktion nachzuweisen. Zwischen seronegativen und seropositiven Sklerosen scheint demnach kein wesentlicher Unterschied zu bestehen, wenngleich es auffiel, daß bei letzteren die Reaktionserscheinungen kürzer anhielten. (Die Reaktionserscheinungen hatten in 5 Fällen von 12 am 3. Tage bereits wieder wesentlich abgenommen, während sie bei den seronegativen um diese Zeit noch durchweg unverändert bestanden.)

III. Luetische Exantheme:

Es zeigten von 38 Fällen 26 (= 68,4%) eine negative Pirquetreaktion, 12 (= 31,6%) eine schwach positive; somit war ein wesentlicher Unterschied gegenüber den Sklerosen, sowohl den seropositiven als den seronegativen, wahrzunehmen. Unter den Patienten mit negativer Reaktion befanden sich zwei mit ausgesprochen positivem Lungenbefund. Bei einer Großzahl der Fälle wurde die Cutanreaktion nach v. Groer-Hecht ausgeführt; die Morphinreaktion (Exsudation und Hyperämie) ergab in keinem der Fälle ein bemerkenswertes Resultat; wohl aber fiel die besondere Stärke der Adrenalinprobe (Vasoconstriction) bei den meisten Untersuchten auf, und zwar was den Zeitpunkt des Auftretens, die Dauer des Bestehenbleibens als auch die Intensität der Reaktion als solcher (Breite des anämischen Hofes, Zahl und Intensität der Dendriten) anbelangt.

IV. Lues latens mit positiver Wassermannreaktion.

Von dieser Gruppe gelangten 9 Fälle zur Untersuchung; einer davon (= 11,1%) ergab eine negative, 7 (= 77,8%) eine schwach positive und



einer (= 11,1%) eine positive Pirquetreaktion. Lunge bei sämtlichen Patienten o. B.

Die Morphinreaktion ergab auch hier nichts Besonderes, die Adrenalinreaktion war in den meisten Fällen stark positiv, jedoch nicht in dem Ausmaße wie bei den luetischen Exanthemen.

V. Lues latens mit negativer Wassermannreaktion.

Auch hier gelangten 9 Fälle zur Untersuchung, von denen einer eine negative und 8 eine schwach positive Pirquetreaktion aufwiesen. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber der seropositiven Lues latens scheint demnach nicht zu bestehen. Auch die pharmakodynamische Cutanreaktion verhielt sich so wie bei der seropositiven Lues latens. Die jeweilig aufgetretenen schwach positiven Pirquetreaktionen hatten bei beiden Arten der Lues latens wie auch beim luetischen Exantheme in einer großen Anzahl der Fälle bereits am 3. Tage wieder auffallend an Intensität abgenommen (ein ähnliches Verhalten wurde bereits bei den seropositiven Sklerosen beschrieben).

VI. Lues III (Gummata).

Von dieser Gruppe wurden 9 Fälle pirquetisiert und zeigten davon 5 (= 55,6%) eine negative, 2 (= 22,2%) eine schwach positive und 2 (= 22,2%) eine positive Reaktion; von den beiden letzten Patienten hatte der eine Schallverkürzung im Bereiche beider Oberlappen, der zweite Mediastinal- und bronchiale Drüsen.

Es ergibt sich demnach hier wieder eine auffallend höhere Prozentzahl negativer Reaktionen als bei der Lues latens, wenngleich die bei den luetischen Exanthemen gefundene nicht erreicht wird.

Zusammenfassung.

Die cutane Tuberkulinprobe, bei Großstädtern in ungefähr 95% der Fälle positiv, erleidet bei allgemeinen schweren Vergiftungen des Organismus Veränderungen im Sinne der Verzögerung, Abschwächung oder vollständige Aufhebung der Reaktion. (Theorie des Zustandekommens vide Einleitung.)

A. Von den Hautkrankheiten scheinen die Pirquetreaktion besonders zu beeinflussen (nach 112 untersuchten Fällen) bei Gruppe I:

1. Urticaria (70% negative Reaktionen).
2. Psoriasis acuta (82% negative Reaktionen).
3. Nicht artifizielles Ekzem (25% negative Reaktionen). Es fiel bei der Psoriasis ein verzögertes Auftreten der Reaktion in 15% der Fälle auf, ohne daß es dabei zu einer Papelbildung (wie bei der torpiden Reaktion) gekommen wäre.



Ferner zeigten eine starke Beeinflussung der Pirquetreaktion bei Gruppe II:

4. Eczema in scabioso (45% negative Reaktionen).
5. Pityriasis rosea (78% negative Reaktionen).

Endlich bei 4 Fällen von

6. Sarkoid Boeck sämtliche (= 100%) mit negativer P.-R.

Was die pharmakodynamische Cutanreaktion nach v. Groer-Hecht bei den Hautkrankheiten betrifft, so ergab sich folgendes:

I. Die Vasoconstrictionsreaktion nach Adrenalin sowie die Vasodilatationsreaktion nach Morphin scheinen (soweit man nach 52 genau beobachteten Fällen urteilen kann) wenig verwertbar zu sein, da erstere fast stets positiv, letztere fast stets negativ ausfiel (von der traumatischen Hyperämie, wie eine solche auch an der Kontrollstelle auftritt, wurde natürlich bei der Beurteilung der Vasodilatationsreaktion abgesehen).

II. Die Exsudationsprobe nach Morphin zeigte viel größere Schwankungen, und zwar in bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens der Quaddel, den Zeitpunkt ihres Schwindens, auf Größe und Derbheit; Schwankungen bei verschiedenen Hautkrankheiten, bei derselben Hautkrankheit an verschiedenen Patienten und bei derselben Hautkrankheit an verschiedenen Hautstellen (erkrankten und klinisch normalen) desselben Patienten.

Eine stark positive Reaktion wurde beobachtet bei:

1. Urticaria acuta,
2. Herpes zoster,
3. Psoriasis acuta,
4. stark nässenden Ekzemen.

Eine Parallelität zwischen spezifischer (Pirquet) und nichtspezifischer (pharmakodynamischer) Cutanreaktion konnte demnach nicht festgestellt werden (vgl. Einleitung).

Die Reaktionen waren meist stärker an den erkrankten als an den klinisch normalen Hautstellen.

Herabgesetzt erschien die Reaktion bei:

1. Urticaria chronica, Lichen urticatus,
2. Psoriasis chronica,
3. Eczema seborrhoicum (petaloides).

B. Bei der Lues zeigte sich (nach 88 untersuchten Fällen) eine besonders starke Beeinflussung der Pirquetreaktion zur Zeit des Exanthems (68% negative Reaktionen).

Die seronegativen und seropositiven Sklerosen standen sich mit 16,6%: 25% negativen Pirquetreaktionen gegenüber.

Die seropositive und seronegative Lues latens zeigten je 11% negative Pirquetreaktionen.

Bei allen bisher angeführten Formen der Lues hatten die jeweilig



aufgetretenen positiven Reaktionen in einer großen Anzahl der Fälle bereits am 3. Tage wieder wesentlich an Intensität abgenommen, ausgenommen die seronegativen Sklerosen.

Eine auffallend höhere Prozentzahl negativer Pirquetreaktionen zeigte gegenüber den Sklerosen und der Lues latens die Lues III (Gummata), nämlich 55,6%.

In bezug auf die pharmakodynamische Cutanreaktion ergab sich bei der

I. Morphinreaktion (Vasodilatation und Exsudation) nichts von Besonderheit.

Hingegen erschien die

II. Adrenalinreaktion (Vasoconstriction) in bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion, die Dauer des Bestehenbleibens und die Intensität der Reaktion als solcher (Breite des anämischen Hofes, Zahl und Größe der Dendriten) meist auffallend stark positiv.

Zum Schlusse vorliegender Ausführungen sei noch bemerkt, daß die angestellten Untersuchungen keineswegs als abschließende gedacht sind; sie mögen nur einen Überblick darüber geben, bei welchen Hautkrankheiten noch eingehendere Untersuchungen angestellt, besonders in verschiedenen Stadien derselben Erkrankung bei demselben Patienten, lohnend erscheinen, welche Untersuchungen dann vielleicht auch dazu beitragen können, die Ätiologie der betreffenden Erkrankung insofern zu erschließen, ob ein endogener oder exogener Ursprung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist. Auch prognostisch wird es nicht ausgeschlossen sein, sich auf Grund des jeweiligen Ausfallens der Pirquetreaktion ein Urteil zu bilden.

Literatur.

[1]) Hamburger, Münch. med. Wochenschr. 1908. — [2]) Oppenheim, M. und Wechsler, XVII. Internat. Med.-Kongreß, London 1913. (Übersetzung: Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 28.) — [3]) Krämer, Zeitschr. f. Tuberkul. **29**, Heft 4. 1918. — [4]) Preisich, Budapester Ärzteverein am 9. XI. 1907. — [5]) Pirquet, Wien. klin. Wochenschr. 1908. — [6]) Lenneberg, R., Arch. f. Kinderheilk. **65**, Heft 5/6. 1916. — [7]) Schiff, E., Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. **15**. 1918. — [8]) Karczag, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose **41**. — [9]) Kämmerer, Med. Klinik 1921, Nr. 6 und 7. — [10]) Moro, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 44 und 1921, Nr. 12. — [11]) Schönfeld, W., Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, Heft 6. 1921. — [12]) Wolff-Eisner, Dermatol. Zentralbl. **11**, 355. 1908. Wichmann, Dermatol. Wochenschr. 1917, Nr. 38. — [13]) Hecht, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 39. — [14]) Curschmann, Med. Klinik 1921, Nr. 22. — [15]) Hamburger, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 17. — [16]) Krehl und Matthes, Arch. f. klin. Med. 1894. — [17]) Schmidt, R. und O. Kraus, Med. Klinik 1919, Nr. 21. — [18]) Klemperer, F., Die Lungentuberkulose. Urban & Schwarzenberg 1920.



Über einen Fall von kleinen Cysten, die durch pathologische Einsenkungen der äußeren Haut in großer Anzahl entstanden sind.

Von

Dr. S. Takasugi.

(Aus der Universitätsklinik zu Tokio [Vorstand: Prof. Dr. K. Dohi].)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Juli 1921.)

Krankengeschichte. S. O., 21 jähriges Mädchen.

Anamnese: Pat. gibt an, im ersten Lebensjahre Masern und im 16. Typhus abdominalis durchgemacht zu haben. Sonst will sie immer gesund gewesen sein. Keine hereditäre Belastung nachweisbar. Menses setzten im 18. Lebensjahre ein, und waren seither regelmäßig. Die Familie der Pat. ist vollkommen gesund. Hautkrankheiten sind in derselben niemals vorgekommen.

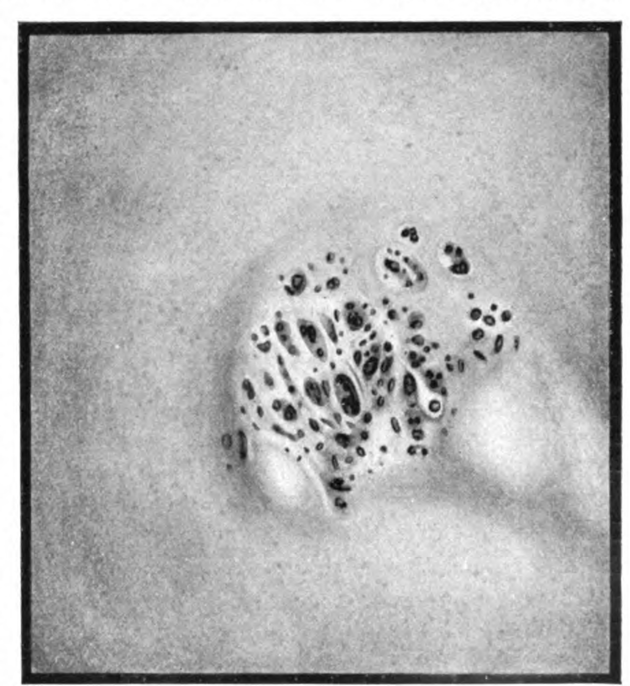


Abb. 1.

Status praesens: Pat. ist mittelgroß und in gutem Ernährungszustand. Hautfarbe normal. Auscultation und Perkussion der Brust ergibt nichts Abnormes. An der rechten Regio scapularis, entsprechend dem unteren Drittel der Scapula, findet man in einer Hautpartie von etwa 4 cm Durchmesser eine ganz eigentümliche Veränderung: Die Hautoberfläche erscheint daselbst sehr uneben, narbig und von multiplen, cystenförmigen Einsenkungen mit scharfen Rändern durchsetzt (Abb. 1).

Die eingesunkenen, grubigen Stellen sind alle mit geschwärzten, verhornten

Massen erfüllt, die Mohnkorn- bis Hanfsamengröße haben, von runder oder ovaler Form sind und mehr oder weniger tief, je nach der Gestalt der Cysten, in die Cutis hineinreichen. Sie werden so dicht nebeneinander gefunden, daß man in dieser beschränkten Hautpartie 135 Stück zählen kann. Unter Anwendung von Gewalt läßt sich ein Teil des Cysteninhaltes herausdrücken, doch verursacht dies der Pat. Schmerzen. Die betreffende Hautpartie ist leicht vorgewölbt, und bei Druck auf dieselbe empfindet die Pat. Schmerz in der Tiefe. Nach Entfernung der verhornten Massen präsentiert sich ein narbiges Grübchen mit scharfen Rändern. Einige enden seicht blind, andere dagegen scheinen in die Subcutis einzudringen. Die Grubenränder fühlen sich härter an als die gesunde Haut. Die Grubeneingänge haben einen mohnkorn- bis hanfsamengroßen Durchmesser und sind von runder oder ovaler Form. Stellenweise konfluieren 2 oder 3 und sind dann größer und von unregelmäßiger Gestalt. Die Veränderung soll angeboren sein, wenigstens bemerkten die Eltern unmittelbar nach der Geburt, daß die genannte Hautpartie eine eigentümliche Veränderung aufwies. Angeblich waren im Anfang die grubigen Einsenkungen nur in der Ausdehnung eines Fünfpfennigstükkes vorhanden und die einzelnen Grübchen auch bedeutend kleiner. Sie vergrößerten sich erst ganz allmählich. Als die Pat. im 16. Lebensjahre Typhus überstanden hatte, vereiterte ein Teil der Cysten. Der Eiterausfluß hielt ziemlich lange Zeit an. Von da an entwickelten sich die Cysten auffallend. Im September des verflossenen Jahres bildete sich auch im unteren Teil der Hautpartie eine Anschwellung in der Subcutis und wurde von einem Arzt eine Incision ausgeführt.

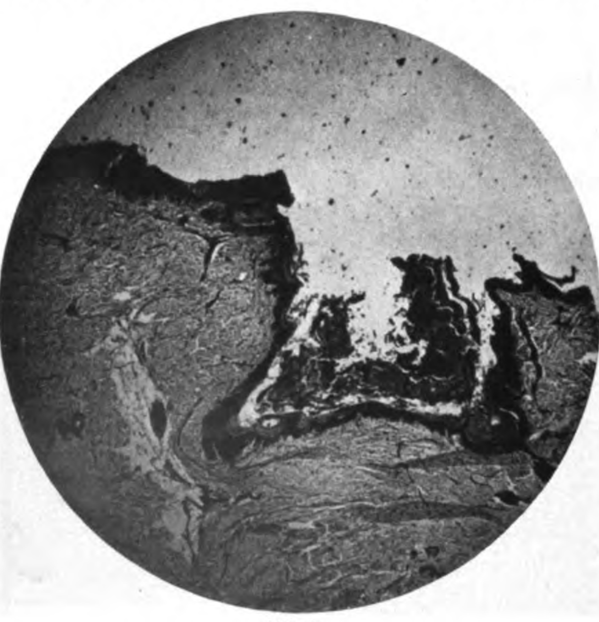


Abb. 2.

Am Tage der Aufnahme in die Dermatologische Abteilung der Kaiserlichen Universitätsklinik zu Tokio wurde vom Dozenten Nakano die kranke Hautpartie total exstirpiert. Auf dem Querschnitt sieht man zahlreiche Cysten. Die meisten derselben sind wurmförmig gekrümmt, ihr unteres Ende liegt in der Subcutis. Die Cysten enthielten harte, schwärzliche Massen. Ein Stück davon konservierte ich einige Tage in Alkohol und fertigte, nach Einbettung in Paraffin, Schnitte an, welche zunächst mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt wurden. Später fertigte ich auch Serienschnitte an. Ich wendete verschiedene Methoden zur Darstellung der Zell- und Gewebsbestandteile an. Die chemische und

bakteriologische Untersuchung wurde ebenfalls vorgenommen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war folgendes:

Das histologische Bild: Die Cyste ist mehr vom pathologisch-anatomischen als vom klinischen Standpunkte aus interessant.

Abb. 2. Längsschnitt durch eine Cyste mit relativ breiter Öffnung. Die Cyste liegt an der Oberfläche der Cutis. Ihre Wände gehen ohne scharfe Grenzen in das Cutisgewebe über, zeigen keine Symptome von Entzündung und sind arm an Blutgefäßen. Aus dem Bindegewebe entwickeln sich nach der inneren Oberfläche zu Papillen, welche ein geschichtetes Pflasterepithel tragen, das in seinem ganzen

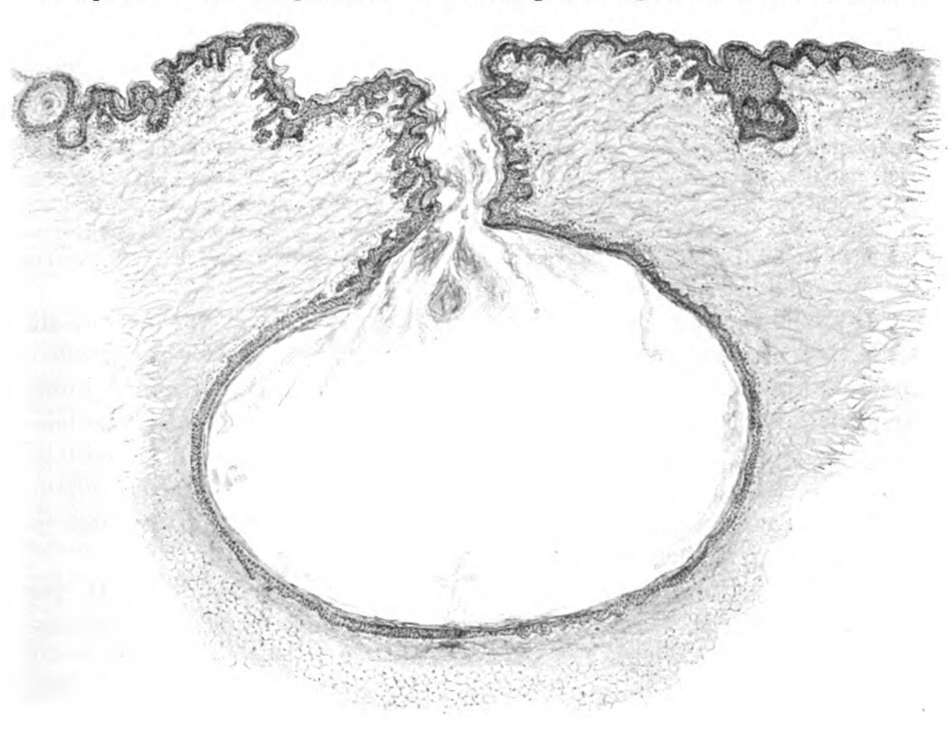


Abb. 3.

Bau mit der Epidermis völlig übereinstimmt. Das Rete Malpighi, Stratum granulosum und Stratum corneum sind in typischer Weise entwickelt. Die Basalzellen enthalten Pigment. Die Stachelzellen- und Körnerschicht sind von verschiedener Stärke und bestehen aus 3—8 Zellagen. In den Körnerzellen ist Keratohyalin enthalten. Der Inhalt der Cyste besteht aus dünnen, zu konzentrisch aneinanderliegenden, wellenförmigen Lamellen gepreßten Hornmassen. Im Zentrum des Inhaltes findet man krümelige, amorphe Massen, die als zerfallene Reste von zusammengeschweißten Hornkomplexen anzusehen sind.

Abb. 3. Längsschnitt durch eine tiefer liegende Cyste mit relativ enger Öffnung.

Die Cystenwand besteht aus derbem Bindegewebe und zeigt ebenfalls keine Zeichen von Entzündung. Stellenweise ist sie reich an Zellen, jedoch arm an Blutgefäßen und ist gegen die Oberfläche hin stärker als nach unten zu. Die untere Hälfte steckt in der Subcutis, und die dicke, bindegewebige Kapsel grenzt sich



scharf von dem umgebenden Fettgewebe ab. Die Papillarkörper sind an einigen Stellen abgeflacht. Je mehr die Cyste ausgebuchtet ist, desto mehr schwinden die Papillen und die Epithelschicht verdünnt sich.

Abb. 4. Während bei Herstellung des Präparates zu Abb. 2 und 3 der Schnitt senkrecht zur Oberfläche geführt wurde, zeigt Abb. 4 die Cysten alle quer getroffen. Die Cysten sind von runder, ovaler oder länglicher Form und besitzen einen Durchmesser von 2—5 mm. Die Cystenwände bestehen aus meist konzentrisch geschichteten feinen oder dickeren, glatten oder etwas welligen, fibrösen Fasern. Zwischen diesen sind zahlreiche, dünne, langgestreckte Kerne sichtbar. Die Kapseln sind umgeben von dicken Bindegewebsfasern, die sich nach verschiedenen Richtungen hinziehen. In die Bindegewebsfasern sind zahlreiche Haarfollikel und einige Talgdrüsen schräg oder quer eingebettet. Die Papillarkörper sind an der Cystenwand ausgeprägt entwickelt. Weiter nach innen zeigen die Epithelien denselben Bau wie das gesunde Epithel der Oberhaut. Stachelzellen von polygonaler Form sind in verschieden starker Mächtigkeit übereinander gelagert. Das Stratum corneum ist sehr empfänglich für Farbstoff. Noch weit nach innen hin findet man die schöne, konzentrische, wellenförmige Streifung der Hornlamellen. Die einzelnen Hornlamellen sind voneinander durch Spalten getrennt. Sie gehen ohne scharfe Grenze in den Inhalt über, der auch aus Hornlamellen besteht. In der Mitte befindet sich eine amorphe Masse; manche Cysten haben ihren Inhalt bereits verloren.

Die chemische Untersuchung des Inhalts ergibt reichlichen Gehalt an Fetten, ebenso ist Cholesterin nachweisbar. In einigen Cysten wurden mehrere Lanugohaare gefunden. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich reichlich kernlose Hornzellen. Sonst sind noch einige bacillenartige gefärbte Körnchen vorhanden, deren Gestalt nicht einheitlich ist. Es erscheint mir als sehr bedenklich, diese Körnchen als Bacillenanhäufung zu betrachten, um so mehr als ich beim Kulturverfahren keine Bakterien züchten konnte.

Das bis jetzt Angegebene ergab gewissermaßen das Normale der Cyste. Nun handelt es sich aber darum, die Diagnose dieses eigentümlichen Bildes zu stellen. Hierüber möchte ich folgendes sagen:

Entstehungsweise und Diagnose.

Überblicken wir kurz die durch die histologische Untersuchung erhaltenen wichtigen Ergebnisse, nämlich die deutliche Papillarkörperbildung an der Cystenwand, die vertieften Leisten, das Pigment in der Basalzellenschicht und die Haarfollikel in einem Teil der Wand, so kommen wir zu dem Resultat, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die multiplen Cysten durch Einsenkung der Haut selbst zustande gekommen sind. Diese seltsamen Einsenkungen waren bei der Geburt schon vorhanden, wir müssen sie also als intrauterin entstandene Einstülpungen der Haut ansehen. Die Frage, in welcher Weise diese Einstülpungen entstanden sind, läßt sich vorläufig noch nicht beantworten, jedoch liefert dieser Fall meiner Meinung nach den Beweis der Möglichkeit einer intrauterinen Einstülpung der äußeren Haut.

Differentialdiagnostisch scheint mir nur das Atherom oder Dermoid in



Betracht zu kommen. Milium, Comedo oder Follikelcysten scheiden für die Differentialdiagnose vollständig aus. Die an Serienschnitten systematisch vorgenommenen Untersuchungen Chiaris ergaben, daß die Wand der Follikelcysten stets zart und glatt war und sich aus kernarmem, faserigem Bindegewebe zusammensetzte, welches ohne scharfe Grenze in das benachbarte Bindegewebe überging. Der Zellenbelag wurde aus zwei bis drei Lagen platter Epidermiszellen gebildet, während sich eine basale Zylinderzellenschicht nirgends erkennen ließ.

Diese Ergebnisse von Chiaris Untersuchungen zeigen deutlich, daß es sich in unserem Falle nicht um Follikelcysten handeln kann.

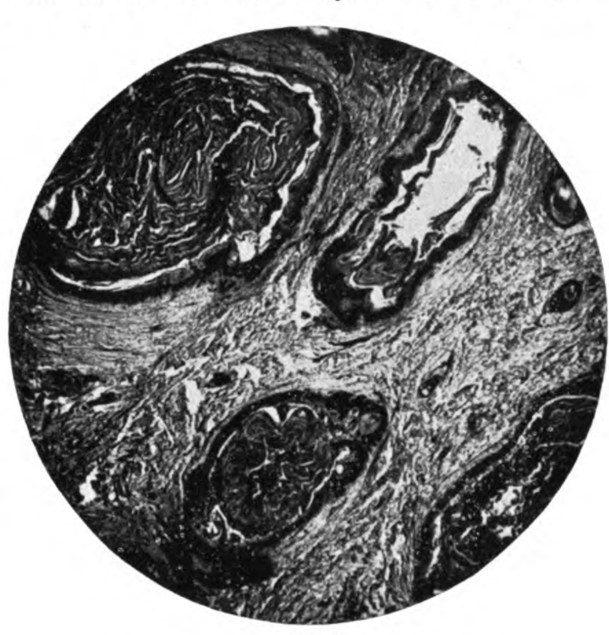


Abb. 4.

Über die Frage der Entstehungsweise der typischen Atherome sind die Meinungen bekannter Forscher geteilt. Es herrscht, trotz der Übereinstimmung der neueren Autoren über die Verwerfung der Talgdrüsenhypothese, noch sehr viel Unklarheit über den Begriff des Retentionsatheroms und seine genaue Abgrenzung vom Epidermoid [Franke[1]] und vom Dermoid.

Im Jahre 1891 publizierte Török[2]) eine sehr interessante Arbeit. Er stützte die neue Lehre von der embryonalen Abschnürung der Atheromkeime durch eine detaillierte, histologische Untersuchung der Atheromwandungen und des Atherominhalts. Er untersuchte 20 Fälle von Atherom und 4 Fälle von Dermoid. Er verwandte außer Serienschnitten auch Flachschnitte und bestätigte den Befund von Franke, der Papillen und Deckepithel in der Atheromwand fand. Andererseits ergab Osmiumsäurebehandlung fast stets, daß weder Talgdrüsenzellen noch überhaupt Fett vorhanden war. Der Inhalt des Atheroms bestand aus konzentrisch geschichteten Hornlagen, Cholesterintafeln und dem Detritus von beiden Bestandteilen, wozu sich häufig noch Kalkkrümel und Pigment-

[1]) Franke, Dermoid oder Epidermoid? Wien. klin. Wochenschr. 1891.

[2]) Török, Über die Entstehung der Atheromcyste. Monatsheft 12. 1899.

schollen gesellten. Die zentrale Partie des Inhalts war mehr verflüssigt. Török legte großes Gewicht auf das fast regelmäßige Vorhandensein eines Papillarkörpers in der Wandung des Atheroms. Er wies die Retentionstheorie auf Grund des Vorhandenseins von Papillen vollkommen zurück. Über das Vorkommen von Papillen in der Atheromwand war schon früher von Franke berichtet worden. Seither gewinnt in der Tat seine Anschauung immer mehr Anerkennung, daß die eigentlich aus Talgdrüsen hervorgehenden Retentionscysten im Corium liegen, die Epidermoide dagegen im Unterhautzellgewebe. Den letzteren Ausdruck hatte bereits Heschl für jene Atheromcysten vorgeschlagen, deren Entstehung aus Talgdrüsen nicht nachweisbar ist, deren Ursprung Franke vielmehr in einer im fötalen Leben stattgehabten Abschnürung von in die Tiefe gedrungenen Epidermiszapfen sieht.

Chiari fand jedoch, daß zuweilen auch in Retentionscysten Haarfollikel und Talgdrüsen ebenso wie im subcutanen Bindegewebe angetroffen werden können. Über die Abstammung der Papillen der Cystenwand sind die Meinungen früherer Autoren auch geteilt.

Franke nahm an, daß Epithelzapfen der Epidermis, welche behufs Bildung von Schweißdrüsen in die Tiefe geschickt werden, noch vor der Umwandlung des Epithels in Drüsenzellen sich abschnüren, worauf der Keim, auf irgendeinen Reiz hin, zu wachsen anfängt, angeregt z. B. durch den Reiz, welcher zur Pubertätszeit das Wachstum der Epithelgebilde so bedeutend fördert.

Diese Annahme wurde aber von Török bestritten, der meint, daß zur Erklärung der Entstehungsweise der Papillen die Annahme einer Verlagerung epithelialer Keime keinesfalls genügt, sondern es muß eine Einstülpung der Epidermis und des Coriums mit oder ohne nachfolgende Losschnürung von der Oberfläche her angenommen werden, um auch die Entstehung der Papillen zu erklären. Verlagern sich bloß epitheliale Keime, dann entwickelt sich kein Papillarkörper. Er setzte hinzu: „Als Beweis für diese Behauptung möge das Milium dienen, welches der Papillen entbehrt und für welches die Entstehung durch Epithelwandlung von Robinson und neuerdings von Philippson bewiesen wurde.“ Török hält also das Atherom für ein einfach gebautes Dermoid.

Unna hat eine ganz andere Ansicht über das Vorhandensein der Papillen in der Atheromwand. Er schreibt: „Nun haben wir aber bei der Betrachtung der Follikularcysten gesehen, daß auch an dem Balge dieser sich ein flächenhaft ausgedehnter Papillarkörper sehr wohl sekundär entwickeln kann, wenn das Epithel in stärkere Wucherung gerät, und daß man öfters an der Seite einer solchen Cyste einen Papillarkörper findet, während an der gegenüberliegenden Seite, die Grenze zwischen Balg und Cutis flach hinläuft. Und diese nachträgliche Papillarbildung hat ja gar nichts Auffallendes, da man doch wegen der an-



dauernden Vergrößerung dieser Cysten eine andauernde Proliferation des Balgepithels annehmen muß und die Stachelschicht sich nicht nach dem Innern des Balges zu ausdehnen kann. Sie wird sich also nach außen hin zu vergrößern suchen und wächst also in die Cutis hinein." Er nahm auch an, daß dieses Einwachsen von dem Widerstand der Wand abhängig sei.

Unna leugnet aber auch nicht, daß die regelmäßigen Papillarkörper bei der Einsenkung eines Stückes der Hautoberfläche in die Tiefe wohl erhalten bleiben können und dann als Zeuge dafür dienen, daß das Atheromepithel ein geschichtetes Deckepithel präsentiert.

In allen Fällen konnte man aber bis jetzt in dem häufigen Befund des Papillarkörpers in der Atheromwand keinen sicheren Beweis für die Entstehung von der Oberfläche her sehen. Nun handelt es sich aber um die Fixierung solcher Merkmale, welche diese Cyste vom Epitheliom (Franke, Heschl) und Atherom unterscheiden lassen. Unser Fall unterscheidet sich zunächst durch die äußere Gestalt, die eigentümliche Multiplizität und die Lokalisation der Cysten von den gewöhnlich zur Beobachtung kommenden Atheromen. Aus dem Gesagten sehen wir, daß ein Atherom oft mit einem comedoähnlichen Mündungsstück versehen sein kann, jedoch ist eine typische Basalzellenschicht mit Pigment und ein ausgeprägter Papillarkörper, bis jetzt in keiner Atheromwand vorgefunden worden. Wir können auch nicht annehmen, daß sich ein solch typischer Papillarkörper, wie er z. B. in Abb. 2, 3 und 4 zu sehen ist, an den erweiterten Atheromwänden hätte sekundär entwickeln können, wenn es auch nach Unna nicht ganz unmöglich scheint. Auch kommt das Atherom sehr selten in dieser Lokalisation vor, Höchst fand unter 221 Atheromfällen dasselbe nur 3 mal am Rücken.

Nunmehr käme nur noch das Dermoid in Frage.

Die wichtigsten und entscheidendsten Merkmale des Dermoids, nämlich der typische Bau der Epidermis und das Vorkommen der Follikel in der Wandung und von Haaren im Inhalt, dies alles spricht in unserem Falle für Dermoid. Insbesondere aber scheint folgender Fall Töröks mit unserem Falle viel Ähnlichkeit zu haben.

„Dermoidcyste an der Stirn eines 3 Monate alten Kindes. Dieselbe wurde kurz nach der Geburt bemerkt und wuchs allmählich zu Haselnußgröße heran. Sie war mit einem comedoartigen Pfropfen versehen. Inhalt breiartig. Auf den Schnitten ist an einzelnen Stellen ein wohlentwickelter Papillarkörper bemerkbar. Außerdem finden sich Haar- und Talgfollikel. An der Stelle des comedoartigen Pfropfens geht das Oberflächenepithel in das Wandepithel der Cyste über; es entsteht hierdurch ein kurzer Ausführungsgang, welcher mit eng aneinander gepreßten und intensiv sich färbenden Hornmassen angefüllt ist." (Töröks Fall XVI.)



Jedoch differiert dieser letztere Fall in verschiedenen Punkten von dem unserigen, und zwar sind die Differentialmerkmale zwischen dem Dermoid und unserem Falle folgende:

1. Nach dem Mitgeteilten kann ein Dermoid nur an bestimmten Stellen des Körpers auftreten, nicht aber an einer beliebigen, wie z. B. in der Regio scapularis, wo gar keine Gelegenheit zu einer embryonalen Einstülpung gegeben ist.

2. Das Dermoid kommt in der Regel in der Subcutis vor, in unserem Falle dagegen liegen viele Cysten in der oberflächlichen Schicht der Cutis, wie es z. B. Abb. 2 zeigt.

3. Das Dermoid besitzt für gewöhnlich keine Mündung und ist daher verschieblich.

Töröks Fall XVI ist der einzige als Dermoid bezeichnete, dessen Cysten einen Ausführungsgang besitzen. Dieses kommt wahrscheinlich nur sehr selten vor.

4. Ein Dermoid kommt in der Regel isoliert zur Beobachtung, nicht so multipel wie in unserem Falle.

5. Der Inhalt des Dermoids ist hauptsächlich breiig, während der Inhalt in unserem Falle aus getrockneten, harten Hornmassen besteht.

6. Die Wandung des Dermoids zeigt Epidermisbau, ebenso gut wie in unserem Falle, aber in keinem Falle konnte von einer typischen Basalzellenschicht mit Pigment in der Dermoidwandung berichtet werden.

In allen Fällen wird bei der Erklärung der Entstehungsweise des Dermoids eine embryonale Abschnürung der Epidermiskeime in der Tiefe angenommen. In unserem Falle dagegen handelt es sich um die Einstülpung eines Hautstückes, das schon bei der Geburt vollständig ausgebildet war. Wahrscheinlich trat durch irgendeine Ursache im späten intrauterinen Leben die Einstülpung ein, und durch die nachfolgende Sekretansammlung kam es zur Cystenbildung.

Nach alledem kann ich meinen Fall nicht in die Gruppe der Dermoide oder Atherome einreihen. Vielmehr scheint es mir gerechtfertigt, eine durch eine angeborene Einsenkung der äußeren Haut entstandene multiple Cyste anzunehmen.



Über Sarkomatosis und solitäre Sarkome der Haut.

Von
Dr. E. Vollmer.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Juli 1921.)

Der Zufall führte mir im Laufe weniger Wochen zwei Patienten zu, deren Hauterkrankung das Interesse der Fachärzte wecken dürfte und die wieder einmal die Frage nach den Unterschieden zwischen Mycosis d'emblée und Hautsarkom aufzuwerfen Gelegenheit geben. Den einen, schon länger von mir beobachteten Fall konnte ich Herrn Zinsser zeigen, der sich auch nicht für eine bestimmte Diagnose entscheiden wollte; mir lag es nahe, der Frage mehr auf den Grund zu gehen, weil ich seit Jahren mich für diese merkwürdigen Hautknollen interessiert habe. Der im Archiv für Dermatologie, Bd. 58, von mir veröffentlichte Fall von Mykosis und diese beiden neuen Fälle von Tumorbildungen der Haut bei jungen Menschen geben Gelegenheit zu Vergleichen und Erörterungen. Diese von mir beobachteten Fälle betreffen jugendliche Menschen im zweiten Jahrzehnt; die Tumoren sind gutartig mit der Neigung, auf Arsenmedikation mit Rückbildung zu reagieren, und haben eine sehr charakteristische Lage an den Ellenbogen und an den Kniegelenken, immer auf der Streckseite; in den beiden ersten Fällen sind auch die Hände und Füße geneigt, sich an der Neubildung zu beteiligen.

Wenn wir die Literatur durchsehen, so erhellt schon aus ihr, wie schwer in manchen Fällen die Entscheidung der Diagnose sein muß. Jadassohn[1]) sagt darüber: „Die klinisch und histologisch atypischen, sarkoiden Tumoren der Haut sind noch viel zu wenig studiert, um eine kurze lehrbuchmäßige Zusammenfassung zu gestatten. Es handelt sich meist um Rundzellentumoren, deren Abgrenzung von der Pseudoleukämie und von den eigentlichen Rundzellensarkomen z. Z. noch nicht möglich ist, oder um Tumoren, bei denen die fehlende Schrankenlosigkeit des Wachstums, der benigne Verlauf (Heilung durch Arsen) und das histologische Bild zu Zweifel an der echten Sarkomnatur Anlaß geben. Klinisch waren bald tiefe, derbe, flachkugelige, blaurote oder normal gefärbte Knoten, bald kleinere und oberflächlichere Herde mit Neigung zu zentraler Involution vorhanden."

In diese Gruppe gehören also folgende neue Fälle, von deren Sitz und Form die beigegebenen Abbildungen eine Vorstellung geben (vgl. Abb. 1, 2 und 3).

[1]) Jadassohn, Ebstein-Schwalbe, Handbuch, 1901, 3. Bd., 2. Teil. Krankheiten der Haut, 399.



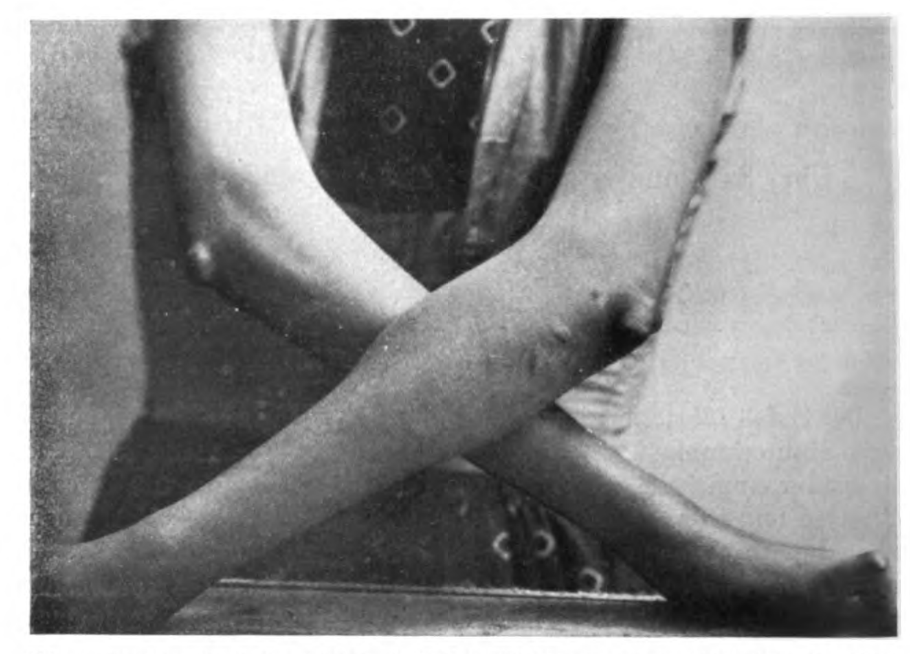


Abb. 1. Tumoren der F. P., sichtbar an beiden Ellenbogen und am Mittelgelenk des kleinen Fingers der rechten Hand.

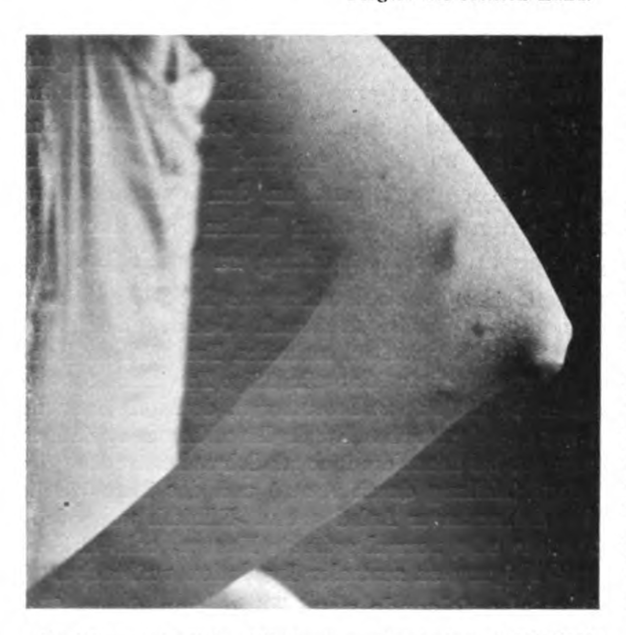


Abb. 2. Tumor des linken Ellenbogens. (Exstirpiert am 8. VI. 1921.)

Aus den Krankengeschichten greifen wir nur das Wichtigste heraus:

Bei der 1905 geborenen F. P. begannen, wie sie 5 Jahre alt war, an beiden Ellenbogen sich kleine Knoten zu bilden, die langsam immer größer wurden. Nach der Angabe der Mutter fingen, wie sie 11 Jahre wurde, auch die Füße und besonders die Gelenke der Zehen an sich zu entzünden, und auch hier traten an den kleinen Gelenken Schwellungen der Haut auf. Dasselbe zeigte sich bald an der Haut der Finger, z. B. am Ringfinger und kleinen Finger der linken Hand, wo sich über den Mittelgelenken linsengroße Knötchen bilden, deren Hautdecke rötlich verfärbt ist, z. T. glänzend. Im Jahr 1918 habe ich die ersten Knötchen an den beiden Ellenbogen, die etwa je 5 cm unterhalb des Olecranon saßen,

operativ entfernt; sie waren erbsengroß und man sieht jetzt an diesen Stellen kleine, sternförmige Narben. Jetzt fallen an beiden Ellenbogen (4. VII. 1921) Knoten je von der Größe einer Walnuß oder großen Stachelbeere auf, die über dem Olecranon gelegen, sich mit der Hautdecke gut verschieben lassen; beide scheinen aber doch durch bindegewebige Stränge mit dem darunter liegenden Knochen in Verbindung. Sie sind etwas druckempfindlich, sonst aber nicht schmerzhaft. Die Patientin ist sonst gesund, etwas hochaufgeschossen, 160 cm groß; Brustumfang 80/74 —

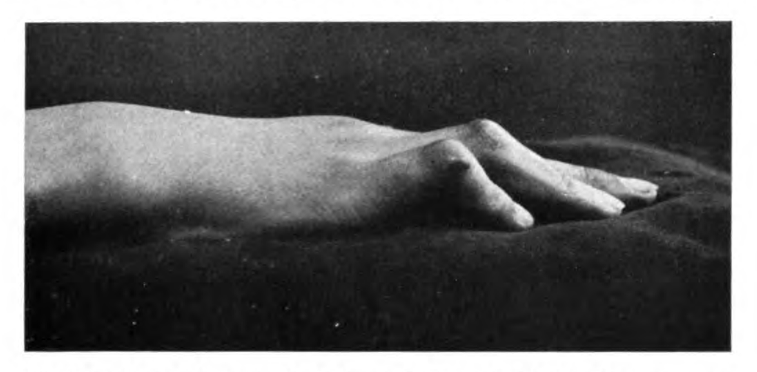


Abb. 3. Rechte Hand, eigenartige Haltung der Finger infolge der Hautspannung über dem Mittelgelenk.

Umfang der Oberarme 17 rechts, $16^1/_2$ links. Eigenartig ist die Haltung der Finger und die Stellung der Füße. Die Finger und Zehen sind nicht völlig zu strecken, sondern stehen in leichter Flexion im Mittelgelenk. Der Grund zu dieser Stellung ist offenbar keine Behinderung in der Sehnenlänge, sondern eine Spannung der Haut über den Gelenken, die durch die Schwellung derselben in der Streckseite eingetreten ist. Auch die Ellenbogen sind in der Beugung etwas behindert, aber nicht durch Änderung innerhalb der Gelenke, sondern ebenfalls durch die Span-

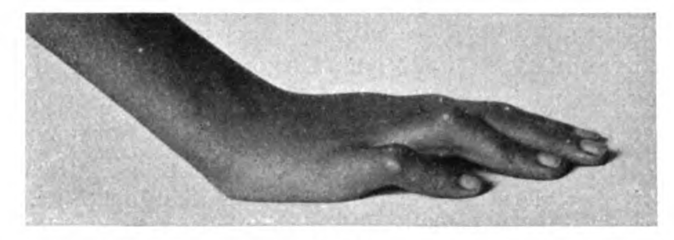


Abb. 4.

nung, welche die Neubildungen in der Haut erzeugen. Bei der Beugung z. B. des linken Ellenbogengelenkes stellt sich der kleine Tumor deutlich aufrecht.

Die Mutter gibt an, als Kind sei ihre Tochter einmal auf die Ellenbogen gefallen und so sei die Geschwulst entstanden. Das ist aber kein Grund für die Entwicklung dieser symmetrischen, doppelseitigen Neubildungen der Haut, um so weniger als die von mir entfernten, zuerst vorhandenen, kleineren, nur etwa erbsengroßen Tumoren etwa 5 cm unterhalb der Ellenbogen gesessen haben. Am 8. VI. 1921 wird der Tumor über dem linken Ellenbogen operativ entfernt, teils um das Mädchen von der spannenden Empfindlichkeit dieses Gelenkes zu befreien — der Tumor ist der größere der beiden —, teils um Material für die histologische Untersuchung zu gewinnen. Es zeigt sich bei dem Eingriffe, daß die

Haut über eine derbe Bindegewebsmasse hinzieht, die als rundlicher Knoten, aber noch innerhalb der Haut vor dem Gelenke liegt, aber sowohl mit der Haut zusammenhängt, als auch durch Bindegewebsstränge, die man auch durch die Haut in situ fühlte, mit der Gelenkkapsel verbunden ist. Der Durchschnitt des Tumors zeigt makroskopisch eine derbe, weißliche Fläche, aus der sich kein Blut ergießt. Die eigentümliche Haltung der Finger und Zehen fällt auch immer bei

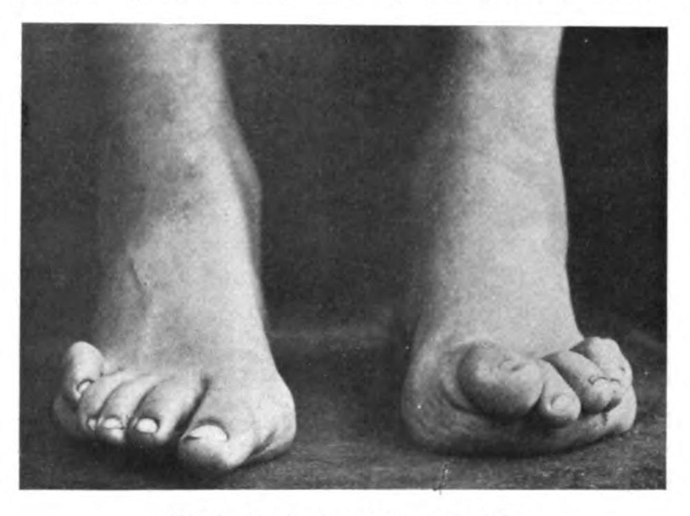


Abb. 5. Eigenartige Haltung der Füße.

den späteren Besuchen auf. Die Operationswunde schließt sich per sec., im übrigen schwinden die Tumoren unter Arsentherapie (Sol. Fowleri) bis auf den Knoten am rechten Ellenbogengelenke, der noch in Erbsengröße besteht. Die Hautpartien über den kleinen Gelenken der Finger sind die Prädilektionsstellen der Neubildungen, nicht wie bei der Gicht, in Knötchenform, sondern mehr in diffuser Schwellung und Rötung der Haut selber.

Lag in diesem ersten Falle eine Sarkomatosis der Haut vor, d. h. die Neigung, an mehreren Stellen gleichzeitig zu solchen Tumoren zu kommen, so bringt der folgende Fall ein solitäres Sarkom:

O. D., geb. 23. IV. 1908 zu Simmern. Vater gestorben, Mutter lebt, dazu 6 Geschwister, älter, alle gesund. Er selber hatte als Kind Diphtherie, sonst immer gesund. Kommt am 1. VII. 1921 zur Beobachtung: es findet sich in der Mitte des rechten Unterschenkels an der Streckseite eine zweimarkstückgroße strahlige Narbe, deren Zentrum leicht excoriiert ist, radiäre Narbenstrahlen laufen im Zentrum zusammen, die Haut ist sonst blaßweiß, nicht pigmentiert. Hier hat nach seiner Angabe eine Geschwulst gesessen, die von selber wieder verschwand, nachdem sie „geeitert" habe. Außerdem findet sich jetzt vor der Kniescheibe, etwas nach oben, rechts von der Mitte derselben, eine halbkugelige Schwellung von Kleinapfelgröße, die $1-1^1/_2$ cm über das Niveau der Haut vorragt. Die Tumormasse springt steil ohne Übergang aus der Haut auf und weist eine wie polierte Hautdecke auf, während die Haut ringsum bis zur Tumorgrenze leicht geriffelt und gefalten ist, wie bei der Gänsehaut. — Im äußeren oberen Quadranten der fast kreisrunden, abgeflachten Geschwulstmasse sitzt eine Delle von $3 : 3^1/_2$ mm Durchmesser. Der Tumor selber hat einen Durchmesser von 3 : 3,3 cm und einen Umfang von 11 cm. Druck mit der Hand auf die Neubildung ist nicht schmerzhaft,

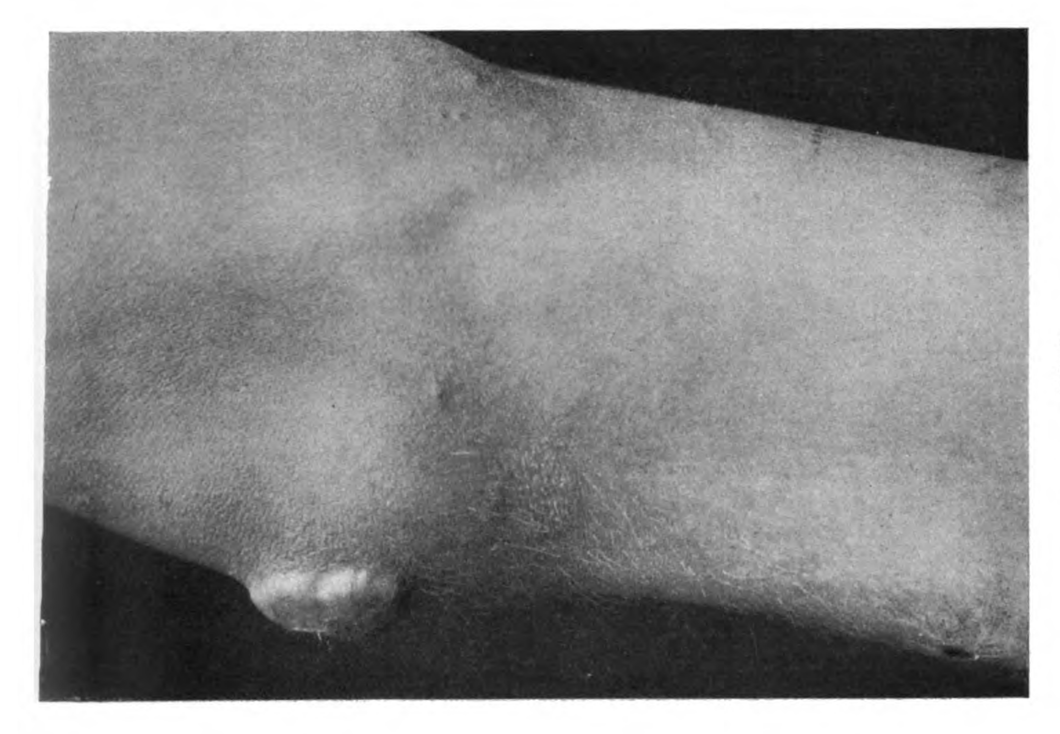


Abb. 7. Seitliche Ansicht. (Steile Ränder.)

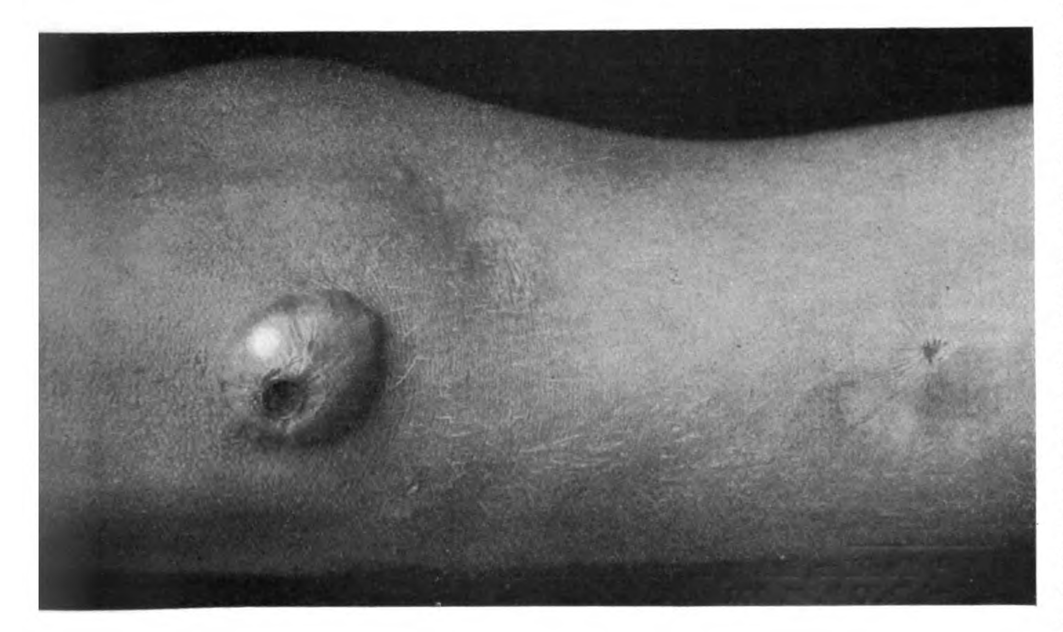


Abb. 6. Tumor vor dem rechten Knie des O. D., Frontalansicht. Im rechten oberen Quadranten die Delle sichtbar. (Exstirpiert am 4. VII. 1921.) Sichtbar auch die Narbe des spontan geheilten, ersten Tumors.

sie fühlt sich derb und fest an. Der Patient empfindet die Geschwulst als sehr lästig, weil er sich leicht daran stößt und weil er nicht knien kann ohne heftige Schmerzen durch den Druck auf die vorgewölbte Stelle. Am Tumor selber fühlt man keine Erweichung, er ist an den steilen Rändern leicht gelappt. Nach seiner Angabe ist die Neubildung 1916 entstanden, zuerst als weißlicher Fleck, der sich dann gerötet habe, dann sei sie über die Haut herausgewachsen. Die Tumormasse ist jetzt leicht bläulichrot verfärbt, nach dem Bade blasser. Sonst ist der Junge ohne Krankheitszeichen und nur wegen einer gewissen Unterernährung in das Kinderheim Cäcilienstift aufgenommen, um eine Soolbadekur durchzumachen. Oberarmumfang 21/20 cm, Brustumfang 76/72 cm. Umfang des rechten Knies über der Geschwulst 32, links 29½ cm.

Am 4. VII. wird der Tumor durch einen Ovalärschnitt mit der Haut von mir entfernt, die Längsrichtung der Operationswunde wurde in die Sagittallinie des Beines verlegt, damit nach der Verheilung nur ein Teil der Narbe vor die Kniescheibe zu liegen kommt.

Makroskopisch ist auch dieser Tumor im Corium gelegen, und auf dem Durchschnitt findet man derbe, bindegewebige Massen, keinen Erweichungsherd, keine Nekrosen. Mikroskopisch: eine echte Geschwulst, und zwar ein durch die Haut hindurchgebrochenes Fibrom mit sarkomatöser Umwandlung. Gegen die Unterlage besteht die Geschwulst aus ganz ausgereiftem Bindegewebe, und nur im Bereiche der subepidermoidalen Schicht ist sie zellreicher. Vielleicht ein traumatisch gereiztes Fibrom? (Jena, 13. VII. 1921, Professor Dr. Rössle.)

Ehe wir uns nun dem histologischen Teile zuwenden, erinnern wir uns kurz der bisher beobachteten ähnlichen Hautsarkome. Besonders ist hier zu erwähnen und heranzuziehen der Fall von Tandler [1]), der auch zweifelte, ob es sich nicht um einen seltenen Fall von Mycosis fungoides handelte (S. 171).

Der Fall differiert im wesentlichen von dem unseren dadurch, daß die Tumoren sich nicht auf die Streckseite beschränken, sondern auch die Beugeseite sowohl der Finger befallen, als auch der Hohlhand, wo ein erbsengroßer Tumor über der Mitte des zweiten Metacarpusknochens sitzt, der andere ebenso große am Kopfende des Metacarpus 3. Auch auf der Streckseite der rechten Hand ist die Bildung der kleinen Tumoren offenbar unabhängig von der Bewegung und Tätigkeit der Gelenke; sie sitzen (vgl. Tafel 16) zwar in einigen Exemplaren gerade über der Gelenkspalte (Finger 2, 3, 4), aber doch auch zwischen den Gelenken in der Haut der Mittelglieder (Finger 3) und seitlich zwischen Beuge- und Streckseite. Ferner finden sich größere Tumoren am Ellbogen (S. 166), der auch an der Oberfläche excoriiert ist und an dem Knie (Tafel 17). Auch mein früherer Fall (Mykosis?) ist besonders charakterisiert durch das Befallensein der Haut über beiden inneren Knöcheln, aber es finden sich auch Knoten am rechten Ellenbogen und an der ulnaren Seite der rechten Handwurzel sowie über beiden Kniescheiben. Die Finger beider Hände sind befallen, wie bei Tandler, aber nur an der Streckseite; aber auch da nicht nur über den Gelenken, sondern auch in den Hautpartien zwischen diesen, so daß man an einzelnen Fingern von dem Nagelglied bis zur Mittelhand 4—5 Tumoren zählen kann. (Fall Fritz, Tafel 1/4). — Was den Fall von Rusch[2]) angeht, den er in seiner Arbeit „Über sarkoide Haut-

[1]) Tandler, Beitrag zur Kenntnis der Sarcomatosis cutis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 41, 166.

[2]) Rusch, Zur Kenntnis der sarkoiden Hauttumoren. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 87, 163.

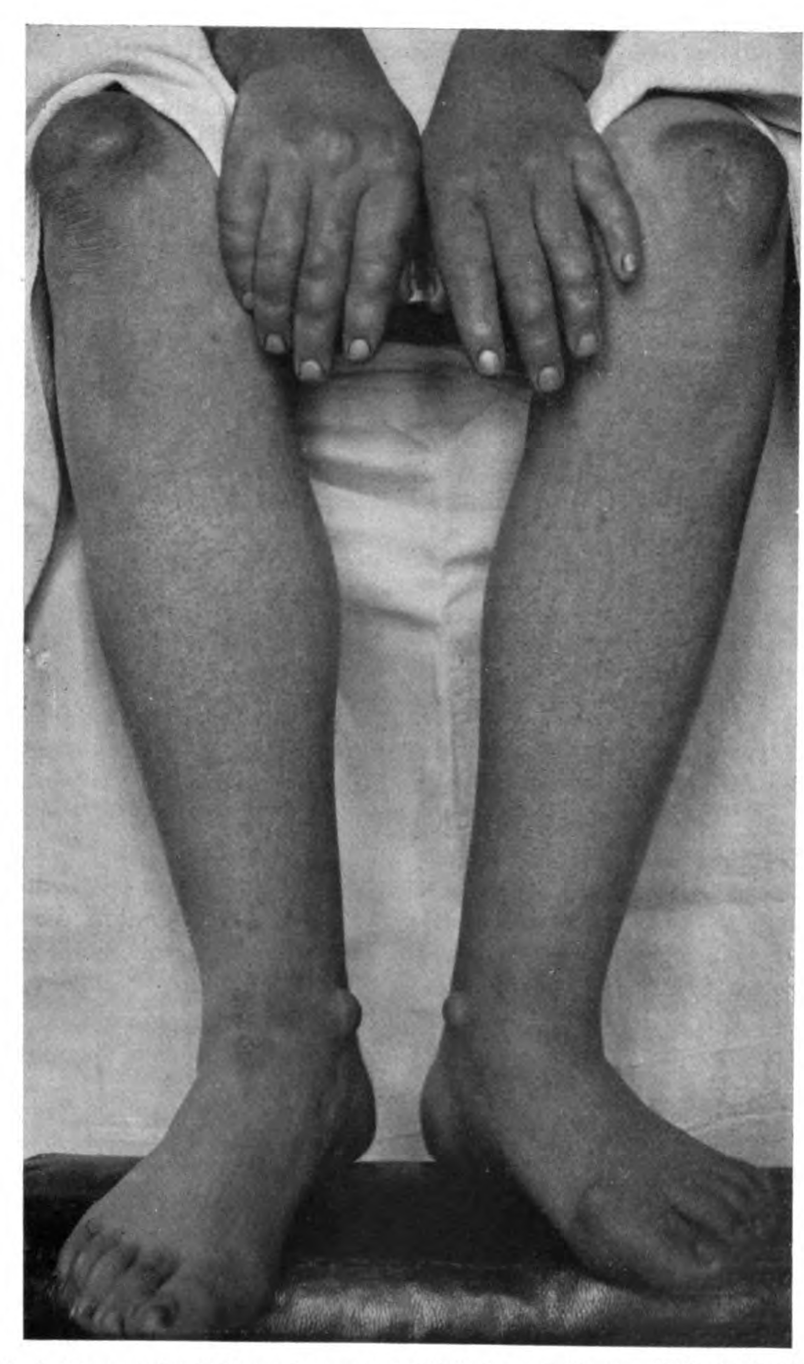


Abb. 8. Tumoren der W. F. am inneren Knöchel, Knien und Fingern. (Mykosisfall? 1899.)

tumoren" beschrieben hat, so erinnert er an die von mir[1]) zuerst beschriebenen, papillomatösen Wucherungen in der Genitalsphäre, die aber auch andere Hautstellen befallen können, von denen neuerdings wieder Fantl[2]) berichten konnte. Von dem multiplen benignen Sarkoid von Boek[3]) unterscheiden sich unsere Sarkome durch die Lokalisation, Form und Größe und ihre offenbaren Beziehungen zu den Gelenkstellen; von den Mykosisformen, wie sie M. Joseph[4]) schildert, durch ihre gutartige Beschaffenheit.

Mit den Lymphodermien und leukämischen Tumoren[5]) haben diese Hautsarkome im jugendlichen Alter, die wir beobachten konnten, nichts zu schaffen, weil der ganzen Blutbildung nichts Krankhaftes anhaftete und die Blutkörperchen sowohl die roten wie die weißen an Form und Zahl der Norm entsprachen.

Die knappste und beste Darstellung der klinischen und histologischen Eigentümlichkeiten der Krankheitsfälle, die hierher gehören, hat Polland[6]) gegeben, wenn er schreibt: „Das beschränkte Wachstum, die Fähigkeit der Rückbildung, das Ausbleiben der Metastasen, das Fehlen der Malignität kennzeichnet die Fälle. Pathologisch-anatomisch handelt es sich dabei um ein kleinzelliges Infiltrat in das Maschenwerk der Cutis mit nahezu intakter Erhaltung der Struktur derselben. Die Epidermis, bei jüngeren Tumoren auch die Pars papillaris der Cutis, bleibt frei von der Infiltration und wird in typischen Fällen nie zerstört."

Dasselbe berichtet Spiegler[7]) — auch in einer späteren Arbeit hat Polland[8]) die einschlägigen Fälle genau gesichtet und einander gegenübergestellt, und der neue Fall, den er beibringt, zeigt, daß auch bei einem älteren Mann die Lokalisation an Hautstellen über den Rippenenden, die offenbar auch dem Druck und Zug besonders ausgesetzt sind, möglich ist.

Wenn wir uns nun der Besprechung der Histologie unserer Tumoren zuwenden, so vergegenwärtigen wir uns die Klassifikation der Sarkome, die zu den histioiden Tumoren (Geschwülsten der Bindesubstanzen) gehören, und die Schwierigkeit auch der histologischen Erklärung einzelner Formen wird klar, wenn wir an die Sätze Israels[9]) denken: „Etwas anderes ist es, wenn die Entwicklung nicht bis zur vollendeten Bildung eines charakteristischen Gewebes kommt, sondern die Neubildungen auf einer Entwicklungsstufe stehenbleiben, wie sie der mikroskopische Befund in einer früheren Periode des embryonalen Lebens ergibt. Wenn das Gewebe der Bindesubstanz nicht überwiegend aus Intercellularmasse, sondern aus Zellen besteht, zwischen denen wenig

---

[1]) Vollmer, Über Papillomatose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **79**.

[2]) Fantl, Über Papillomatosis cutis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**.

[3]) Boeck, Festschrift Kaposi, 1900, S. 153.

[4]) M. Joseph, Über Mycosis fungoides. Ebenda S. 183.

[5]) Bosinelli, Über Lymphodermien und Mykosis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **108**, 85.

[6]) Polland, Sarcomatosis cutis (Spiegler). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **111**, 3.

[7]) Spiegler, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **27**, 163.

[8]) Polland, Über sarkomartige Hauttumoren. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **104**, 69.

[9]) Israel, Pathologische Histologie. Berlin, Hirschwald, S. 210.

oder gar nichts von Zwischenzellensubstanz wahrzunehmen ist, dann bezeichnen wir sie als Sarkome."

Meine beiden Fälle gehören offenbar den Fibrosarkomen zu, aber ihre Deutung ist aus den Präparaten allein sowohl den Zupfpräparaten, als auch aus den gehärteten und gefärbten Schnittpräparaten, nicht eben leicht.

Ich habe, um bei der Feststellung der Natur der Erkrankungen nicht nur auf meine eigenen Untersuchungen mich zu stützen, von beiden exstirpierten Tumoren dem Pathologischen Institute in Jena eingesandt und folgende Mitteilung erhalten: „Im Falle F. P. ist die Beurteilung der Natur des Leidens außerordentlich schwer, und ohne Ihre nachgesandten ausführlichen klinischen Notizen wäre es überhaupt nicht möglich gewesen, sich einen Vers auf die Knollen der Ellenbogenhaut zu machen. Sicherlich handelt es sich indes nicht um eine typische Mycosis fungoides und wahrscheinlich auch nicht um irgendeine Art von Tumor, auch nicht um die selteneren Sarkoidformen. M. E. liegt irgendein Granulom vor; die Neubildung besteht aus älteren Bindegewebszügen, die im Umkreis von nekrotischen Herden liegen, und an der Grenze zwischen lebendem und totem Gewebe ist eine in ihren Zellen radiär gestellte Granulation ohne Riesenzellen. Bei den Nekrosen hat man deutlich den Eindruck, daß sie älteren Datums und geschrumpft sind. Am ehesten entspricht das Bild noch syphilitischen Gummatas[1]) mit spontaner Rückbildung."

Die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte zeigen einen intakten Epithelsaum, dessen Papillen in dem Falle F. P. in unveränderter Weise von der Norm über das veränderte Coriumgewebe hinziehen. Gefäße desselben und des subcutanen Bindegewebes erscheinen erweitert und vermehrt, das Bindegewebe verdickt. Diese Bindegewebsstränge verdichten sich nach dem Tumor zu immer mehr, und die Lymphgefäße erscheinen stellenweise weit, wie in elephantiastischem und lymphangiektatischem Gewebe. Die Bindegewebsfibrillen sind mit Plasmazellen durchsetzt, und das Tumorgewebe besteht teils aus spindelförmigen, länglichen Zellen mit deutlichem Kern, bis in einigen Partien die Färbung verschwindet und im Zerfall begriffene Zellmassen das Zentrum einer der vielen abgestorbenen Zellpartien ausfüllen. In der Umgebung der Gefäße zwischen Epithelsaum und nekrotischem Gewebe sind die kleinen Gefäße umgeben von Lympho- und Leukocyten, wie auch das Bindegewebe in lebhafter Vermehrung erscheint. Innerhalb des nekrotischen und von Zelltod ergriffenen Gewebes sind noch zahlreiche Lymphspalten zu verfolgen oder Saftspalten, die offenbar noch einen Flüssigkeitsaustausch zwischen lebenden Zellen und den abgestorbenen Partien gewährleisten.

Was wir also innerhalb der Tumoren vor uns sehen, ist eine bindegewebige Neubildung fibromatöser bzw. sarkomatöser Natur, deren embryonalem Gewebe ähnliche Zellen im Falle F. P. einer Granulombildung ähnlich sehen, innerhalb deren sich wieder nekrotische Stellen finden, die infolge einer mechanischen Verletzung oder nutritiven Störung zum Absterben gekommen sind.

Das Vorhandensein solchen embryonalen, noch nicht reifen Gewebes ermöglicht auch offenbar den besonderen Einfluß, der dem Arsen bei der Heilung dieser Tumoren zukommt.

[1]) Vgl. Krzystalowitz, Ein Fall von Granuloma fungoides, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **131**, 8.



Wenn nun festgestellt ist, daß es sich in der Tat nicht um einen infektiösen Tumor, sondern um ein junges, fibrosarkomatöses Gewebe handelt, wie kann man dann die eigenartigen Bilder im Mikroskop erklären, die selbst dem Pathologen von Fach Schwierigkeiten bei der Erklärung machen? Kutznitzky und Grabisch[1]) haben in letzter Zeit erst Fibrosarkome beschrieben, deren Beginn auch im jugendlichen Alter, und zwar im ersten und zweiten Lebensjahrzehnt, einsetzte und in denen auch ein Trauma angeschuldigt wird, den ersten Anstoß zur Entwicklung gegeben zu haben. Hier sitzen die Fälle über der Clavicula, wie bei uns über Ellbogen und Knien.

Vergleichen wir damit unsere Fälle, so sind auch sie junge Menschen in den Entwicklungsjahren zwischen 10 und 20 Jahren. Bei allen sitzen die Tumoren an Hautpartien, die sich über unterliegenden Knochen eng anspannen müssen und die naturgemäß auch viel mechanischen Verletzungen, Druck und Stoß ausgesetzt sind. Fragt sich natürlich nur, warum nicht alle Menschen an diesen Stellen solche Neubildungen tragen — aber das ist ja das Eigentümliche der individuellen Veranlagung. Ist dies auf der einen Seite der Grund vielleicht zur Bildung der bindegewebigen fibroplastischen Wucherung, so ist es klar, daß, wenn erst das Wachsen begonnen hat, mit der Höhe der Entwicklung auch der Druck und die Spannung zunehmen, die schließlich dahin führen können, daß die Ernährung der zentralen Partien erschwert wird, bis sie schließlich dem Zerfall und der Nekrobiose anheimfallen, ganz abgesehen davon, daß die am meisten hochgeschossenen Neubildungen an Ellenbogen und Knien auch am öftesten mechanischen Insulten an so exponierten Stellen ausgesetzt sind. An diesen Stellen muß ja mit zunehmender Schwellung und gesteigertem Wachstum die Gelegenheit zu Druck und Stoß häufiger werden, die innerdalb der empfindlichen Tumormassen den Gewebstod ganzer Partien zuwege bringen können. Das erklärt das Nebeneinander von frischen und abgestorbenen Partien innerhalb der Neubildungen. Ein Analogon hat dies ja auch sonst in der Pathologie der Haut, und wenn Lennhof[2]) mit Recht bei der Bildung der weichen Fibrome mechanischen Momenten das Wort redet, so gilt dasselbe auch für den Zerfall.

Die mycosiden Tumoren neigen überhaupt zu zentralem Absterben, wie auch Paltauf und v. Zumbusch[3]) beobachteten, deren Tumoren in den zentralen Anteilen nekrobiotischen Kernzerfall zeigten. Es kann

[1]) Über mykomatöse Fibrosarkome der vorderen Brustwand. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **131**, 29.

[2]) Lennhof, Beitrag zur Genese der weichen Fibrome. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **120**, 725.

[3]) Paltauf und v. Zumbusch, Mycosis fungoides der Haut und inneren Organe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **118**, 714.

uns auch nicht wundernehmen, wenn sich gelegentlich Bakterien (Staphylokokken oder Streptokokken) in diesen Tumoren finden, die sekundär hineingelangt sind, wie ja auch aus dem einen untersuchten Tumor, wie die Mutter sagt, „Eiter" ausgeflossen ist. Ich stelle mir vor, daß bei einer solchen mechanischen Verletzung, die als letzte einer Serie von vorhergegangenen anzusehen ist, die Oberschicht über der erweichten daruntergelegenen Partie reißt und nun eine Einwanderung von Bakterien von der Oberfläche der Haut aus ermöglicht und gegeben ist. Wie leicht die Verletzungen an diesen prominenten Stellen vorkommen, zeigt der linsengroße Tumor an dem kleinen Finger der rechten Hand der F. P., der bei der Untersuchung am 6. VII. auch schon eine solche Dellbildung bzw. Abstoßung der Tumorspitze aufwies.

Zum Schlusse noch einige Bemerkungen über die Differentialdiagnose. Diese knolligen Tumorbildungen als Tuberkulose anzusprechen, könnte nur einem Anfänger beifallen, der Lupusknötchen und Tuberkel nicht kennt, und auch die kleinen Tumoren an den Gelenken können als tuberkulöse Tumoren nicht imponieren wegen dem eigenartigen, glänzenden, gespannten Aussehen der rötlichbraun gefärbten Hautfläche, die nichts Knötchenhaftes an sich hat, aber allmählich aus dem Gesunden heraus in die Verfärbung und Schwellung übergeht, die über dem Gelenke dann den Höhepunkt zeigt.

Syphilisknoten, Hautgummen sind in unseren Fällen durch die Anamnese schon auszuschließen, aber bei beiden war auch der Wassermann negativ; auch eine etwa angeborene Syphilis kommt nicht in Frage, da auch bei beiden Müttern der Wasserman negativ ist. Daß das histologische Bild wegen des zentralen Zellverfalls einem Gummiknoten ähnlich sieht, im Falle F. P., hat ja Prof. Dr. Rössle, Jena, bestätigt. Krzystalowitz (vgl. oben) hat Ähnliches bei einem Gramuloma fungoides gesehen. Dermoide an diesen Stellen sind schon des Sitzes wegen auszuschließen, ganz abgesehen von dem histologischen Bau, dem jede Spur von Talg und Haaren fehlte.

Der Tumor bei dem jungen D. machte fast den Eindruck eines Riesenatheroms, bis die Operation, der Durchschnitt makroskopisch und die histologische Untersuchung die sarkomatös-fibröse Natur zeigte. Es lag auch nahe, an Schleimbeutelentzündungen zu denken vor Knien und Ellenbogen, aber die tumorartige Natur zeigte schon der Tastsinn bei der Befühlung.

Gegen die leukämische oder pseudoleukämische Natur des Leidens spricht die Blutuntersuchung, die keine Veränderung gegen die Norm aufwies, auch fehlt jede Vergrößerung oder Schwellung der Lymphdrüsen, sowohl derjenigen, die den Tumoren am nächsten gelegen sind, als auch solche an anderen Körpergegenden.



Um noch einmal kurz zusammenzufassen: Es gibt eine sarkomatöse Bildung der Haut jugendlicher Menschen, die sich mit Vorliebe an Stellen entwickelt, die mechanischer Reizung ausgesetzt sind. Diese Tumoren neigen zu zentralem Zerfall und zu glatter spontaner Ausheilung[1]). Rezidive, keine Metastasen, können vorkommen, und mehrere Hautstellen können bei so Disponierten gleichzeitig befallen werden.

[1]) Vgl. Miescher, Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der multiplen idiopathischen Hautsarkome. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **128**, 173.

(Aus der dermatologischen Abteilung des städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin [dirigierender Arzt: Prof. Dr. Wechselmann].)

Über den Einfluß der Salvarsanbehandlung auf den Bilirubingehalt des Blutserums.

Von

Prof. Dr. **Wechselmann** und Dr. **Wilh. Hohorst,**
Assistenzarzt der Abteilung.

(Eingegangen am 22. Juli 1921.)

Die in den letzten Jahren beobachtete auffallende Häufung von Ikterus und gelber Leberatrophie wird zwar von den meisten Forschern im wesentlichen auf eine endemische Lebererkrankung bezogen; immerhin wird aber doch sowohl der Ausbreitung der Syphilis wie auch dem Salvarsan eine Bedeutung dafür beigemessen. Es schien uns daher wichtig, festzustellen, ob dem Salvarsan an und für sich, sowohl bei Syphilitischen, wie besonders bei gelbsüchtigen Syphilitischen, eine ikterogene Wirkung zukommt. Das Wesentliche des Ikterus besteht ja weder im Übertritt des Gallenfarbstoffs in den Harn noch in der Ablagerung desselben in den Geweben, sondern im erhöhten Gehalt des Blutes an solchem. Ein klinisch erkennbarer Gewebsikterus tritt doch erst zutage, wenn die Gewebe während einer gewissen Zeit mit dem bilirubinhaltigen Serum in Berührung gewesen sind. Hingegen ist der Bilirubingehalt des Blutes ein äußerst feines Zeichen für den Austritt von Gallenfarbstoff aus den Leberzellen; er läßt sich auch quantitativ bei weitem besser feststellen als die Gelbfärbung der Haut und Sclera. Die neueren Methoden ermöglichen es, schon präikterische Zustände im Blutserum zu erkennen und Vermehrung oder Verminderung des Bilirubingehalts im Serum genau zu verfolgen. Auf diese Weise versuchten wir festzustellen, ob und unter welchen Verhältnissen der Bilirubinwert des Blutes durch Salvarsanzufuhr erhöht wird. Wenn dies regelmäßig der Fall wäre, so würde man berechtigt sein, dem Salvarsan eine ikterogene, möglicherweise auch eine toxisch schädigende Wirkung auf die Leberzelle zuzuschreiben.

Wir benutzten die Meulengrachtsche Methode der Bilirubinbestimmung im Blutserum[1]).

In ein Wassermannröhrchen werden 2—3 Tropfen einer 20 proz. Natriumcitratlösung gegeben und dann 3 ccm Blut hineingebracht. In einigen (2—3) Stunden haben sich die Blutkörperchen sedimentiert. Hat man Eile, kann man zentrifugieren. Von dem Serum wird 1 ccm abpipettiert und in ein Reagensglas gegeben von dem-



selben Kaliber wie ein zweites, in welchem sich die Standardlösung (Kal. bichrom. 0,05, Aq. dest. 500,0, Acid. sulf. dil. gtt. II) befindet. Nunmehr wird das Serum mit 0,9% NaCl-Lösung so lange verdünnt, bis die Verdünnung dieselbe schwach gelbliche Farbe erhält wie die Standardflüssigkeit. Die Ablesung erfolgt am besten im auffallenden Licht gegen einen weißen Kittelärmel.

„Die Verdünnung wird dann in ein Meßglas gegeben und die Kubikzentimeter werden abgemessen. Die Zahl wird als Verdünnungszahl oder, wenn man will, als Bilirubinzahl bestimmt. Die Stärke der Standardfarbe wird mit 1 bezeichnet, und sie entspricht ungefähr der ganz schwach gelblichen Farbe, welche das Serum beim gesunden Menschen gewöhnlich besitzt. Man kann demnach, wenn auch nicht ganz genau, sagen, daß die Verdünnungszahl diejenige Zahl ist, welche angibt, wie viele Male das ikterische Serum verdünnt werden mußte, um die Farbe des normalen Serums zu erlangen. Um einen Begriff zu geben, zu welchen Zahlen man da gelangt, kann ich sagen, daß die Verdünnungszahlen bei eben noch sichtbarem Hautikterus zwischen 10 und 20 liegen, bei Personen mit starkem Ikterus zwischen 100 und 200, das Serum hat in diesem Falle eine kräftige, tiefgelbe Farbe."

Bei den in vereinzelten Fällen leicht opalescierenden Serumverdünnungen versagte allerdings die Technik, da trotz Ablesung im auffallenden Licht eine optische Gleichwertigkeit der Farben nicht zu erzielen war. Wir fanden die Bilirubinzahl fast durchweg $>$ als 1, in wenigen Fällen $= 1$. Die niedrigste Bilirubinzahl, bei welcher sich die Bilirubinausscheidung im Harn nachweisen ließ, betrug fast übereinstimmend mit Meulengracht 37—38; auch wurde bei den Zahlen 3 und 4 die Gmelinsche Reaktion im Serum positiv. [Man gießt mittels Pipette das Plasma über Gilbertsches Reagens (Acid. nitr. 300,0, Natr. nitr. 0,06), worauf sich sukzessive ein bläulicher Ring auf dem untersten Teil des Eiweißkoagulum bildet.] Ebenso hatten wir den sog. „Schwellenwert für den Hautikterus" zwischen den Zahlen 10 und 15 zu verzeichnen. Zwischen 20 und 30 war der Ikterus deutlich, von 50 ab stark ausgeprägt. In einem Falle konnten wir bei der Bilirubinzahl 8 eine geringe Gelbfärbung der Scleren beobachten, in einem anderen Falle (es handelte sich um eine akute gelbe Leberatrophie) gelang es unter Anwendung derselben Technik, wobei Leitungswasser als Standardflüssigkeit benutzt wurde, die Bilirubinzahl im Liquor cerebrospinalis nachzuweisen, welche 6 betrug, die Bilirubinzahl im Serum 73. Die höchste von uns festgestellte Bilirubinzahl (210) wies gleichfalls eine akute gelbe Leberatrophie auf.

Es ist bekannt, daß unter physiologischen Bedingungen Bilirubin im Blute enthalten ist. Gilbert bezeichnet diesen Zustand als „physiologische Cholämie" und bewertet den physiologischen Gehalt des Blutes auf 0,028 g Bilirubin, verteilt auf 1 l Blut. Meulengracht ist der

Ansicht, daß vielleicht noch 4 als Grenze für das normale Verhalten angenommen werden könnte, „allerdings mit der Einschränkung, daß eine so geringe Bilirubinämie der Ausdruck eines pathologischen Zustandes sein kann".

Nach unseren Beobachtungen an 33 nicht luischen sowie klinisch nicht ikterischen Geschlechtskranken betrug die Bilirubinzahl bei der Aufnahme ins Krankenhaus in 26 Fällen 1—3. Hiervon blieben bei der Entlassung unverändert bezüglich der Bilirubinzahl 13, in 3 Fällen sank dieselbe um 1,0 ccm, in 10 Fällen war sie erhöht, und zwar 6 mal um 1 ccm und 4 mal um 2 ccm.

Von 4 Fällen mit dem Bilirubinwert 4 blieben 2 bei der Entlassung unverändert, die anderen 2 Fälle wiesen eine Verminderung der Werte um je 1 bzw. 2 ccm auf.

Weitere 3 Fälle kamen mit „unsichtbarem Ikterus" (pathologische Bilirubinzahlen über 4) zur Aufnahme. Unverändert bei der Entlassung war hier die Zahl in 1 Falle, bei den restlichen 2 war sie um 1 bzw. 2 ccm vermindert.

Hierdurch wird nur bestätigt, daß die Bilirubinzahlen bei solchen, im engeren Sinne gesunden Personen gelegentlich geringen Schwankungen unterworfen sind. Es ist selbstverständlich, daß die colorimetrische Methode der Bilirubinbestimmung bei so feinen Unterschieden, wie sie 1 ccm ausmacht, keine einwandfreien Resultate liefern kann. Folglich würde man nicht fehlgehen, die um 1 ccm veränderten Bilirubinzahlen als de facto unverändert zu bezeichnen.

Bei den von uns untersuchten 182 Luesfällen kam die reine Salvarsanbehandlung (Alt-Salvarsan, Natr.-Salv., Neo-Salv. und Neo-Silber) ausschließlich intravenös, in einigen wenigen Fällen Salvarsan + Sublimat (Linser) in Anwendung.

125 Lueskranke wiesen vor der Behandlung die physiologischen Bilirubinwerte von 1—3 auf (Gruppe I).

Nach der Behandlung unverändert blieb hier die Bilirubinzahl in 84 Fällen, in 21 Fällen war sie gesunken, und zwar hiervon in 19 Fällen um 2 ccm, in 2 Fällen um 3 ccm.

Von diesen 84 + 21 = 105 Patienten hatten 20 weniger als 1,0 g des betreffenden Salvarsanpräparats erhalten, 5 Patienten 1,0 g, 14 über 1,0 g, 22 über 2,0 g, 28 über 3,0 g, 10 über 4,0 g und 6 über 5,0 g. Nach der Behandlung erhöht war die Bilirubinzahl in 20 Fällen, und zwar in 9 Fällen um 1,0 ccm und in 11 Fällen um 2 ccm. Es erhielten von diesen 20 Patienten unter 1,0 g des betreffenden Salvarsanpräparats 5, über 1,0 g 6, über 2,0 g 6, über 4,0 g 2, über 5,0 g 1 Patient.

Bei 27 Lueskranken betrug die Bilirubinzahl vor der Behandlung 4 (Gruppe II), ein Wert, welcher als Grenze zwischen physiologischen bzw. pathologischen Verhältnissen gilt.



Gruppe II:

1. Ma. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
   8. VII. 0,15 Na-Salv., 11. VII. 0,3 Na-Salv., 15. VII. 0,1 Neosilb., am 18., 22., 25., 29. VII. und 1. VIII. je 0,2 Neosilb.
   Am 2. VIII. nach 0,45 Na-Salv. + 1,1 Neosilb. Bilirubinzahl 7 = + 3.
2. Alb. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
   15. und 19. VI. je 0,3 Na-Salv., am 22., 26., 29. VI., 2., 6., 9. und 13. VII. je 0,45 Na-Salv., am 16. VII. 0,1 Neosilb. und 20. VII. 0,2 Neosilb.
   Am 21. VII. nach 0,75 Na-Salv. + 0,3 Neosilb. Bilirubinzahl 3 = — 1.
3. Eff. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
   17. und 20. V. je 0,1 Neosilb., am 24., 27., 31. V., 3. VI. je 0,2 Neosilb.
   Am 4. VI. nach 1,0 Neosilb. Bilirubinzahl 5 = + 1.
4. Wink. L I/II. Bilirubinzahl 4.
   2. und 6. VII. je 0,1 Neosilb., am 9., 13., 16., 20., 23., 27., 30. VII. je 0,2 Neosilb.
   Am 1. VIII. nach 1,6 Neosilb. Bilirubinzahl 6 = + 2.
5. Kr. L. lat Bilirubinzahl 4.
   24. u. 27. V. je 0,1 Neosilb., am 31. V., 3., 7. VI. je 0,2 Neosilb.
   Am 8. VI. nach 0,8 Neosilb. Bilirubinzahl 5 = + 1.
6. Schr. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
   2., 5., 9., 12., 16., 19., 23., 26., 30. V. und am 3., 7., 10. VI. je 0,2 Neosilb.
   Am 11. VI. nach 2,4 Neosilb. Bilirubinzahl 7 = + 3.
7. Kl. L III. Bilirubinzahl 4.
   13. und 16. VIII. je 0,1 Neosilb., am 20., 23., 27., 30. VIII., am 2., 6., 9., 12., 16. IX. je 0,2 Neosilb.
   Am 17. IX. nach 2,0 Neosilb. Bilirubinzahl 5 = + 1.
8. Kr. L lat. Bilirubinzahl 4.
   4., 7., 11. IV. je 0,1 Neosilb., am 14., 18., 21., 25., 28. IV., 2., 6., 9., 12., 17., 20., 23., 27. V. je 0,2 Neosilb.
   Am 28. V. nach 2,9 Neosilb. Bilirubinzahl 6 = + 2.
9. Ross. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
   4., 7. IV. je 0,1 Neosilb., am 11., 14., 18., 21., 25., 28. IV., 2., 6., 9., 12., 17., 20., 23., 27. V. je 0,2 Neosilb.
   Am 28. V. nach 3,0 Neosilb. Bilirubinzahl 7 = + 3.
10. Fried. L III. Bilirubinzahl 4.
    2. III. 0,1 Neosilb., am 7., 10., 14., 17., 21., 24., 29., 31. III., am 4., 7., 11., 14., 18. IV. je 0,2 Neosilb.
    Am 19. IV. nach 2,7 Neosilb. Bilirubinzahl 5 = + 1.
11. Solt. L lat. Bilirubinzahl 4.
    6., 9., 13., 16., 20., 23., 27., 30. VI. je 0,3 Neosalv., am 4. und 7. VII. je 0,45 Neosalvarsan.
    Am 8. VII. nach 3,3 Neosalv. Bilirubinzahl 4.
12. Sal. L lat. Bilirubinzahl 4.
    6., 9., 13., 16., 20. VI. je 0,3 Neosalv., am 23., 27., 30. VI., 4. und 7. VII. je 0,45 Neosalv.
    Am 8. VII. nach 3,75 Neosalv. Bilirubinzahl 3 = — 1.
13. Behl. L I. Bilirubinzahl 4.
    4., 7., 11., 14. IV. je 0,3 Na-Salv., am 18., 21., 25. IV. je 0,45 Na-Salv.
    Am 26. IV. nach 2,55 Na-Salv. Bilirubinzahl 3 = — 1.



14. Ber. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
6., 9., 13., 16., 20. VI. je 0,3 Na-Salv., am 23., 27., 30. VI., 4. und 7. VII. je 0,45 Na-Salv.
Am 8. VII. nach 3,75 Na-Salv. Bilirubinzahl 8 = + 4.

15. Mc. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
16. und 20. VI. je 0,3 Na-Salv., am 23., 27., 30. VI., 4., 7., 10., 13., 16. VII. je 0,45 Na-Salv.
Am 17. VII. nach 4,2 Na-Salv. Bilirubinzahl 11 = + 7.

16. Kr. L I. Bilirubinzahl 4.
4., 7., 11. IV. je 0,3 Neosalv. + 0,01 Sublim., am 14., 18., 21., 25., 28. IV., 2., 6., 9., 12. V. je 0,45 Neosalv. + 0,02 Sublim.
Am 13. V. nach 4,95 Neosalv. + 0,21 Sublim. Bilirubinzahl 4.

17. Krz. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
14. IV. 0,3 Na-Salv., am 18., 21., 25., 28. IV., 2., 6., 9., 12. V. je 0,45 Na-Salv.
Am 13. V. nach 3,9 Na-Salv. Bilirubinzahl 2 = — 2.

18. Ap. L I. Bilirubinzahl 4.
15. und 19. VI. je 0,1 Neosilb., am 22., 26., 29. VI., 2., 6. VII. je 0,2 Neosilb., am 9., 13., 16., 20., 24. VII. je 0,45 Na-Salv.
Am 25. VII. nach 1,2 Neosilb. + 2,25 Na-Salv. Bilirubinzahl 5 = + 1.

19. Ra. L II. Bilirubinzahl 4.
18., 21., 25. IV. je 0,3 Neosalv. + 0,01 Sublim., am 28. IV., 2., 6., 9. V. je 0,45 Neosalv. + 0,02 Sublim.
Am 10. V. nach 2,7 Neosalv. + 0,11 Sublim. Bilirubinzahl 5 = + 1.

20. Wö. L lat. Bilirubinzahl 4.
21. und 25. IV. je 0,3 Neosalv., am 28. IV., 2., 6., 9., 12., 16., 19., 23. V. je 0,45 Neosalv.
Am 24. V. nach 4,2 Neosalv. Bilirubinzahl 7 = + 3.

21. Ap. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
5., 9., 12. V. je 0,3 Neosalv. + 0,01 Sublim., am 16., 19., 23., 26., 30. V. je 0,45 Neosalv. + 0,02 Sublim.
Am 31. V. nach 3,15 Neosalv. + 0,10 Sublim. Bilirubinzahl 5 = + 1.

22. Rum. L lat. Bilirubinzahl 4.
9. und 13. VI. je 0,3 Neosalv., am 16., 20., 23., 27., 30. VI. 4. VII. je 0,45 Neosalvarsan.
Am 5. VII. nach 3,3 Neosalv. Bilirubinzahl 3 = — 1.

23. Kie. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
4. IV. 0,3 Na-Salv., am 7., 11., 14., 18., 21., 25., 28. IV., 2., 6., 9., 12. V. je 0,45 Na-Salv.
Am 13. V. nach 5,25 Na-Salv. Bilirubinzahl 3 = — 1.

24. Kaw. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
Dieselbe Behandlungsweise wie beim Fall 23.
Am 13. V. nach 5,25 Na-Salv. Bilirubinzahl 6 = + 2.

25. Kessm. L I/II. Bilirubinzahl 4.
24. und 29. III. je 0,1 Neosilb., am 31. III., 1., 4., 7., 11., 14., 18., 21. IV. je 0,2 Neosilb., am 25., 28. IV., 2., 6. V. je 0,45 Na-Salv.
Am 7. V. nach 1,8 Neosilb. + 1,8 Na-Salv. Bilirubinzahl 3 = — 1.



26. Reim. L lat. Bilirubinzahl 4.
1. und 4. IV. je 0,3 Na-Salv., am 7., 11., 14., 18., 21., 25., 28. IV., 2. V. je 0,45 Na-Salv.
Am 3. V. nach 4,2 Na-Salv. Bilirubinzahl 3 = — 1.

27. Vog. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
29. 31. III., 1. IV. je 0,3 Na-Salv., am 4. und 7. IV. je 0,1 Neosilb., am 11., 14., 18., 21., 25., 28. IV., 2. V. je 0,2 Neosilb.
Am 3. V. nach 0,9 Na-Salv. + 1,6 Neosilb. Bilirubinzahl 3 = — 1.

Diese Gruppe weist offensichtlich eine, wenn auch geringfügige gelegentliche ikterogene Beeinflussung durch das Salvarsan auf. Hier sehen wir bei den 16 erhöhten Werten, abgesehen von den 10 vielleicht unwesentlichen Veränderungen um 1 bzw. 2 ccm, 6 Fälle, die um 3, 4 und 7 ccm erhöht sind.

Dies erscheint jedoch nicht genügend, um hieraus irgendwelche Schlüsse auf eine schädliche Wirkung des Salvarsans zu ziehen, da Vergleiche mit Syphilitischen, die nicht behandelt wurden, naturgemäß fehlen und eine solche geringfügige Steigerung des Bilirubingehalts auch durch die Syphilis allein bedingt sein kann. Es ist ja auch kaum anzunehmen, daß ein Organ, wie die Leber, im Sekundärstadium von der Syphilis nicht betroffen sein könnte.

Bei 21 Lueskranken wurden vor der Behandlung Bilirubinzahlen von über 4 nachgewiesen, ohne daß hierbei der „Schwellenwert für den Hautikterus" erreicht worden wäre (Gruppe III).

Gruppe III.

1. Kl. L II papulosa. Bilirubinzahl 5.

Das Salvarsan wurde schlecht vertragen. Nach 1,95 Na-Salv. in 6 Injektionen entwickelte sich, nachdem Patient zuvor über allgemeines Unwohlsein, Appetitlosigkeit und Kopfschmerz geklagt hatte, ein Ikterus und anschließend eine Dermatitis. Die Bilirubinzahl betrug nunmehr 20. Die Behandlung wurde unterbrochen, worauf sich Ikterus und Dermatitis zurückbildeten.

2. Schw. L I/II. Bilirubinzahl 5.

Nach 2,85 Neosalv. + 0,12 Sublim. in 7 Injektionen klagt Patient über ein gewisses Druckgefühl unterhalb des Schwertfortsatzes. Kein objektiver Befund. Die sofortige Blutentnahme und Bilirubinbestimmung ergibt die Zahl 15. Die nächste Injektion 0,45 Neosalv. + 0,02 Sublim. wird ohne auszusetzen vorgenommen und 2 Tage später die Bilirubinzahl von neuem bestimmt. Sie beträgt nunmehr 18. Hierauf zweimaliges Aussetzen der Salvarsaninjektion, Einleitung der üblichen Therapie mit Karlsbader Salz und in der Folge regelmäßige Weiterbehandlung mit Neosalv. + Sublim. in Dosierungen von nicht mehr als 0,3 + 0,01. Der Erfolg war der, daß die Bilirubinzahl auf 8, und schließlich, nachdem Patient in toto 7,05 Neosalv. + 0,29 Sublim. in 16 Injektionen erhalten hatte, auf 4 gesunken war.

3. We. L II papulosa. Bilirubinzahl 5.

Nach 1,95 Neosalv. + 0,08 Sublim. in 5 Injektionen, allgemeine dyspeptische Beschwerden. Brechreiz. Alsbald angedeuteter Hautikterus. Die erneute Bilirubinbestimmung ergibt die Zahl 17. Hierauf einmaliges Aussetzen der Salvarsan- und Sublimatinjektion. Karlsbader Salz. Im Verlaufe der weiteren vorsichtigen

Weiterbehandlung mit kleinen Dosierungen (0,3) blaßt der Ikterus ab (Bilirubinzahl 11). Nach 3,15 Neosalv. + 0,12 Sublim. beträgt die Bilirubinzahl 4.

4. Bog. L II papulosa. Bilirubinzahl 5.

Nach 1,05 Na-Salv. in 3 Injektionen Klagen über Appetitlosigkeit und allgemeines Unwohlsein. Die sofortige Bilirubinbestimmung ergibt die Zahl 8 — Icterus incipiens. Mit der Behandlkng wird zweimal ausgesetzt, Karlsbader Salz gegeben und dann mit kleinen Salvarsandosen (0,3) fortgefahren. Nach 4,05 Na-Salv. in 10 Injektionen sinkt die Bilirubinzahl auf 4.

5. Skr. L II papulosa. Bilirubinzahl 6.
1., 5., 8. XII. je 0,3 Neosalv., am 12. und 15. XII. je 0,45 Na-Salv.
Am 16. XII. nach 0,9 Neosalv. + 0,9 Na-Salv. Bilirubinzahl 4 = — 2.

6. Kr. L III. Bilirubinzahl 8.
5. und 8. XII. je 0,1 Neosilb., am 12., 15., 19., 22., 27., 30. XII., 2., 5., 9., 12. I. je 0,2 Neosilb.
Am 13. I. nach 2,2 Neosilb. Bilirubinzahl 6 = — 2.

7. Kri. L II papulosa. Bilirubinzahl 7.
12. und 15. XII. je 0,3 Na-Salv., am 19., 22., 27., 30. XII., 2., 5., 9., 12. I. je 0,45 Na-Salv.
Am 13. I. nach 4,2 Na-Salv. Bilirubinzahl 5 = — 2.

8. Pep. L lat. Bilirubinzahl 5.
19., 22., 27. XII. je 0,1 Neosilb., am 30. XII., 2., 5., 9. I. je 0,2 Neosilb.
Am 10. I. nach 1,1 Neosilb. Bilirubinzahl 4 = — 1.

9. Los. L III. Bilirubinzahl 5.
21. und 24. IX. je 0,1 Neosilb., am 28. IX., 1., 5., 8., 12., 15., 19., 22., 27., 30. XII., 2., 5., 9., 12. I. je 0,2 Neosilb.
Am 13.I. nach 3,0 Neosilb. Bilirubinzahl 5.

10. Küh. L II papulosa. Bilirubinzahl 4.
15. und 19. XII. je 0,3 Na-Salv., am 22., 27., 30. XII., 2., 5., 9., 12., 16. I. je 0,45 Na-Salv.
Am 17. I. nach 4,2 Na-Salv. Bilirubinzahl 4.

11. Kre. L I/II. Bilirubinzahl 5.
9. und 12. V. je 0,3 Na-Salv., am 16., 19., 23., 26. V. je 0,45 Na-Salv.
Am 27. V. nach 2,4 Na-Salv. Bilirubinzahl 4 = — 1.

12. Haa. L II. Bilirubinzahl 5.
18., 21., 25. IV. je 0,3 Na-Salv., am 28. IV., 2., 6., 9., 12., 17., 20., 23. V. je 0,45 Na-Salv.
Am 24. V. nach 4,5 Na-Salv. Bilirubinzahl 5.

13. Gnz. L I/II. Bilirubinzahl 6.
7., 10., 14. III. je 0,3 Neosalv. + 0,01 Sublim., am 17., 21., 24., 29., 31. III., 4., 7. IV. je 0,45 Neosalv. + 0,02 Sublim.
Am 8. IV. nach 4,05 Neosalv. + 0,17 Sublim. Bilirubinzahl 4 = — 2.

14. Völ. L II. Bilirubinzahl 6.
7., 10., 14. III. je 0,3 Na-Salv., am 17., 21., 24., 29., 31. III., 4., 7. IV. je 0,45 Na-Salv.
Am 8. IV. nach 4,05 Na-Salv. Bilirubinzahl 6.

15. Rad. L I. Bilirubinzahl 4.
10. III. 0,3 Na-Salv., am 14., 17., 21., 24., 29. III. je 0,45 Na-Salv.
Am 30. III. nach 2,55 Na-Salv. Bilirubinzahl 3 = — 1.



16. Beh. L II. **Bilirubinzahl 11.**
Die gleiche Behandlung wie bei Fall 15.
Am 30. III. nach 2,55 Na-Salv. **Bilirubinzahl** 6 = — 5.

17. Mell. L II. **Bilirubinzahl 6.**
21., 24., 29. III. je 0,3 Na-Salv., am 31. III., 4., 7., 11., 14., 18., 21. IV. je 0,45 Na-Salv.
Am 22. IV. nach 3,95 Na-Salv. **Bilirubinzahl** 3 = — 3.

18. Cl. L I/II. **Bilirubinzahl 9.**
Die gleiche Behandlung wie bei Fall 17.
Am 22. IV. nach 3,95 Na-Salv. **Bilirubinzahl** 5 = — 4.

19. L III. **Bilirubinzahl 4.**
4. und 7. IV. je 0,3 Na-Salv., am 11., 14., 18., 21., 25., 28. IV. je 0,45 Na-Salv.
Am 29. IV. nach 3,3 Na-Salv. **Bilirubinzahl** 3 = — 1.

20. Bial. L lat. **Bilirubinzahl 6.**
11. und 14. IV. je 0,1 Neosilb., am 18., 21., 25., 28. IV., 2., 6., 9., 12. V. je 0,3 Na-Salv.
Am 13. V. nach 0,2 Neosilb. + 2,4 Na-Salv. **Bilirubinzahl** 5 = — 1.

21. Lind. L lat. **Bilirubinzahl 5.**
Die gleiche Behandlung wie bei Fall 20.
Am 13. V. nach 0,2 Neosilb. + 2,4 Na-Salv. **Bilirubinzahl** 4 = — 1.

Die Fälle 1—3 dieser Gruppe, bei welchen ein Ansteigen und Sinken der Bilirubinwerte während der Behandlung zu beobachten war, zeigen unzweifelhaft eine gewisse Ähnlichkeit in ihrem klinischen Verhalten. Wir neigen zu der Auffassung, daß in diesen 3 Fällen bei frühzeitiger Auswertung der Symptome und der hieraus resultierenden sofortigen Ausführung der Bilirubinbestimmung sowie vorsichtiger Weiterbehandlung das Zustandekommen des Ikterus wahrscheinlich vermieden worden wäre, wie wir es im Falle 4 gesehen haben.

Bezüglich der 13 Fälle, die nach der Behandlung eine Abnahme des Bilirubingehalts aufwiesen, ist anzunehmen, daß die anfängliche Bilirubinämie syphilitischen Ursprungs war und mutmaßlich durch das Salvarsan günstig beeinflußt wurde.

9 Fälle kamen mit sichtbarem (angedeutetem bzw. stark ausgeprägtem) Ikterus zur Aufnahme. (Gruppe IV.)

Gruppe IV.

1. Sonn. L II papulosa. **Bilirubinzahl 21.**
14., 18., 21. IV. je 0,1 Neosilb., am 25., 28. IV., 2. V. je 0,2 Neosilb.
Am 3. V. nach 0,9 Neosilb. **Bilirubinzahl** 15 = — 6.

2. Pra. L lat. **Bilirubinzahl 22.**
7., 11., 14. IV. je 0,3 Na-Salv., am 18., 21., 25., 28. IV. je 0,45 Na-Salv.
Am 29. IV. nach 2,7 Na-Salv. **Bilirubinzahl** 8 = — 14.

3. Pl. L II papulosa. **Bilirubinzahl 17.**
5., 9., 12. V. je 0,3 Na-Salv., am 16., 19. V. je 0,45 Na-Salv., am 23., 26. V. je 0,1 Neosilb.
Am 27. V. nach 1,8 Na-Salv. + 0,2 Neosilb. **Bilirubinzahl** 11 = — 6.



4. Ri. L lat. Bilirubinzahl 14.
 17., 21., 24. III. je 0,3 Na-Salv., am 29., 31. III., 4., 7., 11., 14. IV. je 0,45 Na Salvarsan.
 Am 15. IV. nach 3,6 Na-Salv. Bilirubinzahl 6 = — 8.

5. Woi. L II papulosa. Bilirubinzahl 21.
 29., 31. III., 4. IV. je 0,3 Na-Salv., am 7., 11., 14., 18., 21., 25., 28. IV. je 0,45 Na-Salv.
 Am 29. IV. nach 4,05 Na-Salv. Bilirubinzahl 7 = — 14.

6. Sod. L lat. Bilirubinzahl 37.
 20., 24., 27. V. je 0,1 Neosilb., am 31. V., 3., 7., 10., 14. VI. je 0,2 Neosilb.
 Am 15. VI. nach 1,3 Neosilb. Bilirubinzahl 6 = — 31.

7. Skry. L II papulosa. Bilirubinzahl 12.
 1. und 4. IV. je 0,3 Na-Salv., am 7., 11., 14., 18., 21., 25., 28. IV., 2. V. je 0,45 Na-Salv.
 Am 3. V. nach 4,2 Na-Salv. Bilirubinzahl 5 = — 7.

8. Jur. L II papulosa. Bilirubinzahl 139.
 25., 28. IV. je 0,3 Na-Salv., am 2., 6., 9., 12., 16., 19., 23., 26. V. je 0,45 Na-Salv.
 Am 27. V. nach 4,2 Na-Salv. Bilirubinzahl 18 = — 121.

9. Kar. L lat. Bilirubinzahl 12.
 9. XII. 0,15 Na-Salv., am 13. XII. 0,3 Na-Salv., am 16. und 20. XII. je 0,45 Na-Salv.
 Am 21. XII. nach 1,35 Na-Salv. beträgt die Bilirubinzahl 6 = — 6.

Weiterbehandlung: Am 23., 30. XII., 3. I. je 0,45 Na-Salv.

Am 4. I. nach 2,7 Na-Salv. beträgt die Bilirubinzahl 11 = + 5 nach den letzten 3 Na-Salv.-Injektionen à 0,45.

Infolge dieser plötzlichen Erhöhung des Bilirubinwerts, welche wohlbemerkt weder durch irgendeine Änderung im Befinden des Patienten noch durch eine etwa intensivere Gelbfärbung der Haut oder Sclera aufgefallen war, wurde die nächstfolgende Injektion ausgesetzt und vorsichtig mit kleinen Salvarsandosen, wie folgt, weiterbehandelt:

Am 10. I. 0,15 Na-Salv., am 13. und 17. I. je 0,2 Na-Salv.

Am 18. I. nach 3,25 Na-Salv. Bilirubinzahl 5 = — 7.

Stichproben der Bilirubinbestimmung, welche in allen Fällen dieser Gruppe, im Verlaufe der Salvarsanbehandlung, ausgeführt wurden, ergaben stets, den Fall 9 ausgenommen, eine Verminderung des Bilirubinwerts.

Aus diesen Untersuchungen kann gefolgert werden, daß das Salvarsan auf die gesunde Leber nicht toxisch wirkt, da sich auf die physiologische Bilirubinämie ein Einfluß nicht nachweisen läßt. Bei latenten präikterischen Zuständen sowie beim Ikterus und Subikterus kommt es während der Salvarsankur gelegentlich zu einer meist sehr unbedeutenden Erhöhung des Bilirubingehalts im Blutserum.

Im allgemeinen zeigt es sich, daß auch diese Fälle unter weiterer Zuführung von Salvarsan ziemlich schnell zu normalen Verhältnissen zurückkehren. Auch bei schon geschädigten Leberzellen kommt es also durch das Salvarsan als solches im allgemeinen nicht zu einem ausgedehnten Zerfall. Wo doch, wie in einem Teil der Fälle der Gruppe II, eine Erhöhung der Bilirubinzahl beobachtet wurde, war dieselbe äußerst



geringfügig, so daß man ihr eine Bedeutung überhaupt nicht zuschreiben kann. Jedenfalls liegt auch nicht der geringste Anhaltspunkt vor, diese äußerst kleinen Erhöhungen des Bilirubinspiegels auf die giftige Wirkung des Salvarsans auf die Leber zu beziehen. Eher könnte man an einen Zerfall von Leberzellen durch syphilitische Lebererkrankung denken. Es ist aber verständlich, daß eine solche die Funktion der betroffenen Leberzellen beeinträchtigen kann.

Einzelne Autoren nehmen sogar an, daß nur ganz bestimmte Bezirke der Leber an der Gallenbildung beteiligt seien [van den Bergh[2])], so daß möglicherweise die verschiedenen Lokalisationen der syphilitischen Prozesse für den Ikterus verantwortlich gemacht werden müßten.

Man kann sich vorstellen, daß derartig geschädigte funktionell untüchtige Leberzellen das mit dem Blut einströmende Salvarsan nicht mehr ordnungsgemäß binden und entgiften und dadurch selber geschädigt werden und zerfallen. Durch entsprechende Schonung tritt eine Erholung der Funktion solcher Leberzellen ein, wodurch angepaßte Salvarsanmengen wieder vertragen werden. Andererseits wäre es denkbar, daß bei schwer geschädigten Leberzellen durch Salvarsanzufuhr, zumal höherer Dosen, ein akuter schwerer Leberzerfall (akute gelbe Leberatrophie) eintreten könnte.

Wir haben mit der Tatsache der im Wachsen begriffenen endemischen Verbreitung einer Leberaffektion zu rechnen.

Nach früheren Beobachtungen Albus[3]) und der neuerdings veröffentlichten Arbeit von Bittorf und v. Falkenhausen[4]) zufolge handelt es sich offenbar um ein früher viel seltener gewesenes und daher unbeobachtet gebliebenes selbständiges Krankheitsbild, bei welchem „zweifellos eine mit deutlicher Leberschwellung einhergehende erhebliche Schädigung der Leber“ zutage tritt. „Der Verlauf war stets fieberfrei, nie bestand Ikterus oder Subikterus. Es wurde nur einmal Urobilin oder Urobilinogen in geringen Spuren im Harn festgestellt.“

Als ursächliches Moment für diese Erkrankung werden gastrointestinale Störungen, hervorgerufen durch „mangelhafte und abnorme Ernährung, vielleicht krankhafte Zersetzung der Nahrungsmittel“ vermutet und hierfür der Einfluß der Hungerblockade und deren Folgen verantwortlich gemacht. Auch halten es die beiden Autoren für durchaus möglich, daß die toxische Leberschwellung eine Grundlage für die akute gelbe Leberatrophie bilden kann.

Wir neigen zu der Auffassung, daß diese mit einer Lebertoxikose behafteten Individuen bzw. „die Überempfindlichen“ im Sinne Pulvermachers[5]) unter denjenigen zu suchen sind, bei welchen sich ein latenter präikterischer Zustand in der Hyperbilirubinämie dokumentiert und daß in solchen Fällen einer primären Leberzellenschädigung sowohl die Spirochäten wie das Salvarsan unter Umständen auf das „krank-



heitsbereite Organ" einen pathogenen Einfluß unter dem Bilde einer Erhöhung des Bilirubinwertes des Blutes, bzw. der Entwicklung eines Ikterus, auszuüben imstande sind.

Da nun die akute gelbe Leberatrophie nach Minkowski[6]), Eppinger[7]) u. a. nur eine besondere Form der akuten diffusen Hepatitis darstellt, „welche sich nur durch den schweren und stürmischen Verlauf von den leichteren Zuständen gleicher Art, mit denen sie ätiologisch und genetisch verwandt ist, unterscheidet", so muß bei jeder Behandlung auf die Wirkung zugeführter differenter Arzneimittel (Quecksilber und Salvarsan) sorgsam geachtet und praktisch bei fortlaufender starker Steigerung des Bilirubingehalts des Blutes das Augenmerk auf eine akute gelbe Leberatrophie gerichtet und die Behandlung dementsprechend gehandhabt werden. Die Bilirubinbestimmung erlaubt uns jedenfalls eine derartige Lebererkrankung vorsichtig zu beurteilen und uns vor hohen Dosen von jedem differenten Arzneimittel rechtzeitig fernzuhalten. Dadurch wird sich auch ein Urteil darüber ermöglichen lassen, ob solche Fälle, auch ohne Arzneimittel, spontan in hohem Maße in akute gelbe Leberatrophie übergehen. Nach Entscheidung dieser Frage wird man erkennen können, ob die Zufuhr von Hg oder Salvarsan eine besonders rapide Steigerung des Bilirubingehalts des Blutes und schwere Schädigung der Leber bedingen.

Bisher spricht für diese Annahme nichts Sicheres. Jedenfalls ist durch die Bilirubinbestimmung eine verhältnismäßig einfache Methode gegeben, um in gewissem Maße erkennen zu können, ob man schwereren Leberveränderungen gegenübersteht. Sie scheint daher berufen, einen Platz in den für die Syphilisbehandlung wichtigen klinischen Untersuchungsmethoden einzunehmen.

Literatur.

[1]) Meulengracht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 285. 1920. — [2]) Hijmans van den Bergh, Der Gallenfarbstoff im Blute. Ambrosius Barth, Leipzig 1918. — [3]) Albu, Med. Klin. 1921, Nr. 11. — [4]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 346. 1921. — [5]) Dermatol. Zeitschr. **27**, Heft 4. 1919. — [6]) Med. Klin. 1921, Nr. 17. — [7]) Eppinger, Die hepato-lienalen Erkrankungen. S. 472ff. Springer. 1920.



Die Grundlagen einer neuen Flockungsreaktion bei Syphilis*).

Von

Privatdozent Dr. **Hugo Hecht** (Prag).

(Aus der deutschen Dermatologischen Klinik [Prof. K. Kreibich] in Prag.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 22. Juli 1921.)

I.

In zwei Arbeiten[1] [2]) aus der Vorkriegszeit wurde von mir der endgültige Nachweis erbracht, daß der WaR. eine Präcipitation zugrunde liege. Durch bestimmte Versuchsanordnung gelang es, diese Präcipitation in Form einer großen Flocke dem freien Auge sichtbar zu machen. In dieser Flocke wurde der komplementbindende Komplex aus Antigen-Luesserum nachgewiesen**).

Ich war damals von der Anschauung ausgegangen, daß es sich bei der WaR. um Kolloidfällungen handle, für die das Hardysche Gesetz gilt, daß entgegengesetzt geladene Lösungsbestandteile einander ausfällen können. Zu dem Zwecke mußte das Antigenkolloid so zubereitet werden, daß es leichter flocke. Damals gab ich zwei Arten von Antigenbereitung an: 1. Abdunsten des alkoholischen Rinderherzextraktes in einer Reibschale und nachheriges Verreiben mit Wasser und Kochsalz. 2. Überschichtung der physiologischen Kochsalzlösung (1 ccm) mit dem Extrakt (0,1 ccm) und abdunsten lassen. In beiden Fällen konnte man trübe, nicht selbst flockende Emulsionen erhalten, die bei Zusatz von normalen Seren nach 8 Stunden Thermostat keine Veränderung zeigten; bei Luesseren dagegen wurde das Antigenkolloid zu einer großen, lockeren, schleimigen Wolke zusammengeballt, während die Flüssigkeit ganz klar wurde.

Durch den Krieg wurden meine Arbeiten, auf diese Weise eine einfache und brauchbare Reaktion für die Praxis auszuarbeiten, unterbrochen. Sachs und Georgi[3]) versuchten nachher „den für die Komplementbindung ausreichenden, geringen Grad der Globulinfällung (‚in statu nascendi') genügend zu verstärken. Das gelang durch geeignete

---

*) Demonstriert in der Wissenschaftlichen Gesellschaft in Prag am 1. VII. 1921.

**) Wassermann ist im Irrtum, wenn er Meinicke als erstem diese Feststellung zuschreibt. Berl. klin. Wochenschr. 1921.



Cholesterinisierung alkoholischer Organextrakte und deren geeignete Verdünnung mit 0,85 proz. Kochsalzlösung." Sie erhielten bei positiver Reaktion feine, mit dem Agglutinoskop sichtbare Flöckchen. Ich aber hielt daran fest, daß eine praktisch brauchbare Methode mit freiem Auge sichtbare Flockung zeigen müsse; ich betone dies, um für meine Methode die Selbständigkeit zu wahren. Auch mit den drei Reaktionen von Meinicke[4]) hat meine Reaktion nichts Gemeinsames.

II.

Das wichtigste ist die Herstellung eines geeigneten Extraktkolloids. Zu den vorhin erwähnten Arten der Zubereitung kommen noch einige hinzu:

3. Abdunsten des alkoholischen Rinderherzextraktes in einer breiten Schale, Aufnehmen mit NaCl-Lösung und 24stündigem Schütteln.

4. Auf die Oberfläche von Kochsalzlösung läßt man mittels einer fein ausgezogenen Pipette — Äther darf nur in kleinen Tropfen herausfallen! — den alkoholischen Extrakt fließen. Man spannt dazu die Pipette sehr schräg in ein Bürettengestell ein und richtet ihre Ausflußöffnung so, daß sie die Seitenwand der Schale über dem Flüssigkeitsspiegel berührt. So dauert es oft eine Stunde, ehe der Extrakt aus der schräg gestellten Pipette ausläuft, und mehrere Stunden, ehe der Alkohol abdunstet.

Am besten bewährte sich mir der alkoholische Rinderherzextrakt (1 g Substanz auf 5 ccm Alkohol). Extrakte, die bei tropfenweisem Zusatz von Kochsalzlösung keine dichte, undurchsichtige, milchähnliche Emulsion geben, sind unbrauchbar. Obwohl ich mit den genannten 4 Methoden der Extraktzubereitung ganz gute Resultate erhielt, suchte ich doch eine einfachere und leichtere Art der Extraktverdünnung, die für die Praxis geeigneter wäre. Ich erhielt eine solche durch Zusatz der Kochsalzlösung in zwei Etappen (fraktioniert), die durch eine Zwischenzeit des „Reifens" getrennt sind.

Das Reifen der kolloidalen Extraktmischung ist das Wichtigste. Fraktionierter Zusatz ohne Reifenlassen gibt keinerlei grobe Flockung innerhalb 12 Stunden. Auch einmaliger Zusatz der Kochsalzlösung liefert kein leicht flockbares Antigenkolloid. Bei dieser 5. Art der Zubereitung muß also zum alkoholischen Rinderherzextrakt

1. eine kleinere Menge physiologischer Kochsalzlösung, als die Extraktmenge beträgt, auf einmal zugesetzt werden (ca. die halbe Menge des Extraktquantums);

2. nach tüchtigem Schütteln 20′ bis eine halbe Stunde gewartet werden;

3. eine durch nachstehend beschriebene Titration festgestellte Menge von Kochsalzlösung nachgefüllt werden.



Beim Abdunstenlassen des Alkohols nach Überschichtung der Kochsalzlösung mit dem alkoholischen Extrakt — in Arbeit 1 beschrieben — ist fraktionierter Zusatz unnötig.

Die Flockung ist abhängig von:

1. dem ersten Zusatz der Kochsalzlösung zum Extrakt und der Extraktdosis;
2. der Dauer des Reifens;
3. dem zweiten Kochsalzlösungszusatz (Gesamtvolumen);
4. der Serummenge;
5. der Kochsalzkonzentration;
6. der Temperatur;
7. der Länge des Thermostatenaufenthaltes;
8. der Weite des Röhrchens.

Zur Auswertung des Extraktes stellt man nach Tabelle I mehrere Reihen zu 6 Röhrchen mit je 0,1 ccm Antigen auf.

In jedes Röhrchen der ersten Reihe kommt 0,04 ccm NaCl-Lösung,
„ „ „ „ zweiten „ „ 0,05 „ „
„ „ „ „ dritten „ „ 0,06 „ „
„ „ „ „ vierten „ „ 0,07 „ „

Man schüttelt gut durch, so daß eine trübe Emulsion entsteht und wartet eine halbe Stunde. Dann füllt man mit Kochsalzlösung in verschiedenen Mengen auf:

0,6 ccm, 0,7 ccm, 0,8 ccm, 0,9 ccm, 1,0 ccm, 1,1 ccm der Reihe nach in die 6 Röhrchen einer jeden Reihe; in 4 Reihen kommt dann je 0,1 ccm inaktiviertes, WaR.-positives Luesserum, und in die 4 anderen Reihen 0,1 ccm inaktiviertes Normalserum in jedes Röhrchen. Gut mischen und auf 8 Stunden in den Thermostaten (37°) stellen. Als wahrscheinliche Versuchsdosis ist die Verdünnung der Reihe zu wählen, in der das Luesserum die oben erwähnte lockere Flocke bei Klärung der Flüssigkeit gebildet, das Normalserum aber die Emulsion nicht verändert hat (Tabelle).

Tabelle I.

Röhrchen-Nr.	Reihe I						Reihe II						Reihe III						Reihe IV					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Alkoh. Extrakt . .	je 0,1 ccm						je 0.1 ccm						je 0,1 ccm						je 0,1 ccm					
0,9% NaCl-Lösung	je 0,04 ccm						je 0,05 ccm						je 0,06 ccm						je 0,07 ccm					
Schütteln und eine halbe Stunde warten																								
0,9% NaCl-Lösung	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1.1	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	
Inaktiviertes Menschenserum	je 0,1 ccm						je 0,1 ccm						je 0,1 ccm						je 0,1 ccm					

Man kann die Auswertung auch so machen, daß man den fraktionierten Zusatz im großen vornimmt; also auf 1 ccm Extrakt für die



erste Reihe 0,4 ccm, für die zweite Reihe 0,5 ccm NaCl-Lösung usw. Nach dem Reifen Zusatz von 7 ccm NaCl-Lösung und als Einzeldosis in jedes Röhrchen 0,7 ccm der Emulsion. Das Gesamtvolumen wird dann durch Zusatz von 0,1 ccm bis 0,4 ccm NaCl-Lösung erzielt.

Hat man die richtige Verdünnungsart und auf diese Weise die Versuchsdosis annähernd bestimmt, dann versucht man durch Variierung der Serum- und Extraktmengen die Flockungsverhältnisse möglichst günstig zu gestalten. Beispiel: E(xtrakt) 35 zeigt in Reihe III, Röhrchen 6 bei Luesserum die charakteristische Flockenbildung, bei Normalserum nichts, während in den Reihen I und II überall Flockung, wenn auch bei Lues stärker, in der Reihe IV überhaupt keine Flockung auftritt. Also Versuch mit verschiedener Serumverdünnung als

2. Titrationsversuch.

Alkoh. Extrakt 0,1 + 0,06 NaCl-Lösung	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	
Eine halbe Stunde warten									
NaCl-Lösung	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	
Luesserum 1 ccm + 4 NaCl-Lösung ...	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	Reihe 1
Normalserum 1 ccm + 4 NaCl-Lösung ...	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	Reihe 2

Bei gleichbleibender Extraktmenge und Gesamtvolumen sieht man z. B., daß 0,7 ccm der Serumverdünnung (also 0,14 ccm) am deutlichsten den Unterschied in der Flockung zeigt. Nun nimmt man also diese Serummenge als konstant an und ebenso das Gesamtvolumen der NaCl-Lösung und variiert die Menge des alkoholischen Extraktes:

3. Titrationsversuch.

Alkoh. Extrakt	0,10	0,12	0,15	0,17	0,20
NaCl-Lösung.........	0,06	0,07	0,09	0,10	0,12
Eine halbe Stunde warten					
NaCl-Lösung	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Serum { Lues / Normal	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14

Bei gleichem Gesamtvolumen und der gemäß Titrationsversuch Nr. 2 richtig gestellten Serummenge wird die Extraktmenge variiert. In dem von mir gewählten Beispiel sieht man bei 0,1 ccm Extrakt die Differenz am besten. Demnach wäre also bei dem so ausgewerteten Extrakt als Versuchsdosis 0,1 ccm zu wählen, erster Zusatz von NaCl-Lösung 0,06 ccm, dann eine halbe Stunde warten, zweiter Zusatz von NaCl-Lösung 1,0 ccm, endlich 0,14 ccm Menschenserum. Es empfiehlt



sich aber, womöglich die Serummenge mit 0,1 ccm konstant zu erhalten und unter Zugrundelegung dieser Dosis die Extraktmenge, den ersten und zweiten Zusatz von NaCl-Lösung zu bestimmen, wie es in Tabelle I angegeben ist. Auch die günstigste Reifezeit läßt sich in einfacher Weise bestimmen, indem man Paralleluntersuchungen mit einer Reifezeit von 15, 20, 25 und 30 Minuten ansetzt.

Über die Gesetzmäßigkeit der Flockenbildung gibt Tafel 4 eine Vorstellung. Man sieht die Flockungstendenz sinken, je mehr sich der erste Kochsalzlösungzusatz der Extraktmenge nähert; beim Verhältnis 1 : 1 ist kaum mehr Flockung zu erzielen. Die Flockungstendenz sinkt aber auch mit steigendem Gesamtvolumen. Man muß also diejenige Verdünnungsart wählen, bei der an klinisch sicheren Fällen Sera normaler und nichtluetischer Kranker keine, Sera luetischer aber typische Flockenbildung zeigen. Allerdings verläuft diese Flockungsfähigkeit der Extrakte nicht in einfacher Linie, sondern wellenförmig.

Tafel 4.

0,1 Antigen
+ verschiedene Mengen NaCl-Lösung.
0,03 0,04 0,05 0,06 0,07 0,08 0,9

Nach 1/2 Std. Zusatz von 0,7 ccm NaCl-Lösung { +++ ++ + —
„ 1/2 „ „ „ 0,8 „ „ „ { +++ ++ + —
„ 1/2 „ „ „ 0,9 „ „ „ { +++ ++ + —
„ 1/2 „ „ „ 1,0 „ „ „ { +++ ++ + —
„ 1/2 „ „ „ 1,1 „ „ „ { +++ ++ + —
„ 1/2 „ „ „ 1,2 „ „ „ { +++ ++ + —
„ 1/2 „ „ „ 1,3 „ „ „ { +++ ++ + —
„ 1/2 „ „ „ 1,4 „ „ „ { +++ ++ + —

——— = Luesserum. - - - - - = Normalserum.

Die Kochsalzkonzentration spielt eine große Rolle. Ich habe genau zubereitete, 0,9 proz. Lösung von Natr. chlorat. crist. benutzt. Bei Verwendung der gewöhnlichen Laboratoriumskochsalzlösung waren die Ergebnisse schwankend und nicht immer einwandfrei.

Zu den Versuchen nehme ich dünne, lange Röhrchen von höchstens 5 mm Durchmesser und 10 cm Länge. Nach Zusatz der ersten Kochsalzmenge muß das Röhrchen gut geschüttelt werden; das Durchmischen nach Auffüllung mit Serum erfolgt am besten durch Umkehren des Röhrchens nach Verschluß mit dem Daumen oder einem Kork.

Meist kann der Versuch nach 8 Stunden Brutschrankaufenthalt (37°) abgelesen werden. Zu langes Verweilen im Thermostaten verwischt die Resultate und gibt zuviel positive Reaktionen.

Es wurde auch versucht, die Extraktverdünnung im großen vorzunehmen, statt für jede Versuchsdosis gesondert. Aber Paralleluntersuchungen zeigten, daß die so gewonnene kolloidale Mischung nicht ganz so empfindlich ist wie die Einzelzubereitung. Nachstehend ein Protokoll:

Diagnose	0,1 Extrakt 0,06 NaCl 1,2 NaCl	8,0 Extrakt 1,8 NaCl 86,0 NaCl	WR.
Lues latens . .	+×	+	+×
?	+	+	—
Lues latens . .	—	—	—
Lues latens . .	—	—	—
Lues II	+++	+++	+++
Atr. nervi opt.	+++	++	+++
?	—	—	—
Lues latens . .	++	+×	+++

Wenn man aber die Auswertung durchgehend ebenso anstellt, dann wird man *sicher auch bei dieser Verdünnungsart eine optimale Zone* für den Rinderherzextrakt finden.

Es ist streng darauf zu achten, daß immer unter gleichen Bedingungen gearbeitet wird. Jeder Extrakt muß eigens ausgewertet und dann an einer größeren Anzahl von Seren, deren Herkunft bekannt ist, ausgewertet werden. Daraus geht hervor, daß von einer Zentralstelle ausgewertete Extrakte nicht immer bei anderen Untersuchern einwandfrei arbeiten werden, wenn nicht die gleiche Technik peinlichst eingehalten wird. *Am besten ist es, wenn jeder Untersucher den Extrakt für seine lokalen Versuchsbedingungen eigens auswertet.* Sonst würde es schwer sein, Unstimmigkeiten zu vermeiden. Die Auswertung ist lange nicht so kompliziert, wie es nach obigem Beispiele vielleicht den Anschein haben könnte, aber genaues Arbeiten Grundbedingung.



III.

Für die praktische Durchführung empfehle ich zunächst Bestimmung der Verdünnungsart und Gesamtmenge von physiologischer Kochsalzlösung für 0,1 ccm Antigen und 0,1 ccm bei 56° durch 35 Minuten inaktiviertem Krankenserum. Ein so austitrierter Extrakt hält sich mehrere Monate bei Zimmertemperatur unverändert. Jedes Serum wird in 3 Röhrchen untersucht, deren mittleres (Nr. 2) die genau bestimmte Gesamtmenge enthält, eines (Nr. 1) 0,2 ccm NaCl-Lösung weniger, eines (Nr. 3) 0,2 ccm NaCl-Lösung mehr. Z. B.: Als Versuchsdosis wäre 0,1 Extrakt + 0,06 ccm NaCl, $^1/_2$ Stunde warten, dann Auffüllung mit 1,2 ccm NaCl eruiert.

Röhrchen 1:	0,1 Extrakt	+ 0,06 NaCl	$^1/_2{}^h$ warten	1,0 ccm NaCl
„ 2:	0,1 „	0,06 „		1,2 „ „
„ 3:	0,1 „	0,06 „		1,4 „ „

Dann Zusatz von je 0,1 ccm des Serums und 8 Stunden Brutschrankaufenthalt. Als stark positiv gilt typische Flockenbildung und Aufhellung der Flüssigkeit in allen 3 Röhrchen. Das Röhrchen mit der Extraktkontrolle ist immer gleichmäßig trüb. Ein dünner Faden, der manchmal in negativen Seren in die Tiefe der Flüssigkeitssäure herabhängt, ist ohne Bedeutung.

Liquor wird in steigender Menge von 0,2 — 1,0 ccm untersucht; die Auffüllung mit der Kochsalzlösung von 1,0—0,2 ccm (laut Beispiel!) erfolgt am besten in eigenen Röhrchen, deren Inhalt dann erst nach dem Reifen dem trüben Extrakt zugesetzt wird.

Die Reaktion ist in ihrer Empfindlichkeit bei richtiger Auswertung ungefähr der WaR. gleich. Natürlich hat es jeder Untersucher in der Hand, die Reaktion mehr oder weniger empfindlich zu machen. Die letzten 300 Paralleluntersuchungen ergaben im Vergleich zu einer verfeinerten WaR. — mit Komplementtitrierung —:

WR. +	—	+	—
HFR.*) +	—	—	+
128	125	13	34

Bei den nicht übereinstimmenden Resultaten handelte es sich meist um Fälle von fraglicher oder latenter Lues. Nach WaR. eigenhemmende Sera reagieren bei der HFR. nicht unspezifisch. Chylöse Sera geben ebenfalls keine unspezifische Flockung. Schwach hämolytische Sera sind brauchbar. Die HFR. ist vorläufig nur neben der WaR. zu gebrauchen.

*) HFR-Hechtsche Flockungsreaktion zum Unterschiede von der Modifikation der WaR. mit Aktivserum (Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 50) und der Methode mit Komplementtitrierung (Dermatol. Wochenschr. 68. 1919).

Bei stark positiven Seren schwebt nach Vollendung des Brutschrankaufenthaltes im oberen Drittel der Flüssigkeitssäule eine kugelförmige Flocke mit hellweißem, dichtem Zentrum und geblähtem, durchscheinendem Mantel. Manchmal sieht man diese Flocke in der Mitte wie eingeschnürt, oder es ziehen vom Kern Fäden durch die schleimige Masse des Mantels zur Oberfläche. Bei Zimmertemperatur zieht sich der Mantel zusammen und legt sich eng um die Flocke, die langsam zu Boden sinkt.

Die Flocke besteht — und zwar höchstwahrscheinlich der dichte Kern — aus den Antigenlipoiden, der lockere Mantel aus Serumstoffen. Fast die gesamte Flocke löst sich in Alkohol. Positiver Liquor bildet nur den Kern; ich sah noch nie im Liquor den lockeren Mantel auftreten. Gibt man aber 0,1 ccm normalen Serums zum positiven Liquor, dann tritt manchmal die typische Flocke in Erscheinung.

Das Zustandekommen der Flocke dürfte auf einen kolloidchemischen Vorgang zurückzuführen sein: Das Antigenkolloid wird durch das Serumkolloid und Serumelektrolyt restlos zur Ausflockung gebracht, doch weist die Flockung mit normalen Seren (Tafel 4) darauf hin, daß es sich um keine spezifischen Stoffe handelt. Durch die Gewebsveränderungen bei Syphilis ist der kolloidale Zustand der Serumlipoide, vielleicht auch die elektrische Ladung der Teilchen geändert worden (Schmidt u. a.).

Zusammenfassung.

Diese Reaktion stellt demnach nichts anderes dar als die Sichtbarmachung des eigentlichen Anlasses zur Komplementbindungsreaktion, der Präcipitate, die schon Moreschi als Ergebnis des Zusammentreffens von Antigen und Antikörper annahm. Zur Feststellung dieser Präcipitate benötigt man also nicht mehr Komplement und hämolytisches System, denn sie sind makroskopisch sichtbar zu machen. Das Prinzipielle dieser Reaktion, die fraktionierte Antigenverdünnung und das Reifen derselben, ist auch für andere Krankheitserreger (z. B. bei Tuberkulose, Typhus) möglich: die Serodiagnostik hat mithin eine neue, einfache Ausdrucksmöglichkeit gefunden.

Literatur.

[1]) Hecht, Zum Wesen der Wassermannschen Reaktion. Prag. med. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — [2]) Hecht, Wassermannsche Reaktion und Präcipitation. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig., **24**, H. 3. 1915. — [3]) Sachs und Georgi, Med. Klin. 1918, Nr. 33; Dermatol. Wochenschr., Ref., 1918, Nr. 47; Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **27**. 1918. — [4]) Meinicke, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 25; 1917, Nr. 50; 1918, Nr. 4; Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 7, 12, 24, 30; 1920, Nr. 1.



(Aus der deutschen Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand Prof. K. Kreibich].)

Serologische und klinische Beobachtungen bei Primäraffekten mit besonderer Berücksichtigung der Kaupschen Methode der Wassermannreaktion sowie der Ausflockungsreaktion nach Sachs-Georgi.

Von

Dr. **Paul Gross,**
Abteilungsassistent.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juli 1921.)

Bezüglich der Abortivbehandlung der Frühlues kann man auf Grund zahlreicher Arbeiten sowohl der Vor- als Nachkriegszeit und aus eigenen Erfahrungen eine Reihe von Tatsachen als feststehend betrachten und die Resultate als nicht ungünstig bezeichnen. Eine Frage erscheint uns jedoch bis heute unbeantwortet: Ist die „seronegative Sklerose“ durch eine einzige, jedoch entsprechende Salvarsanserie heilbar, bzw. gibt es einen Zeitpunkt im Verlaufe der Lues (nach Auftreten des Primäraffektes), in dem eine Sterilisation im engeren Sinne möglich ist? Die Beantwortung dieser Frage ist nur aus einem hinsichtlich klinischer Beobachtung, therapeutischer Technik und serologischer Untersuchung einheitlichen Material zu beantworten. Dieses fehlt bis heute und daher die verschiedenartige Beurteilung und praktische Verwertung des Gelingens und Mißlingens der Abortivheilung.

Im folgenden möge über serologische Resultate bei einem klinisch genau geführten Sklerosenmaterial berichtet werden; unsere Erfahrungen lehrten uns nämlich, daß das serologische Verhalten der Sklerosen gegenüber verschiedenen Methoden und Reaktionen eine gewisse Sonderstellung einnimmt. Aus praktischen Tatsachen stand die Notwendigkeit empfindlicher Methodik (natürlich innerhalb der spezifischen Grenzen) fest.

Die Kaupsche Modifikation der Wassermannreaktion[1]) erwies sich uns bald als eine sehr geeignete Methode, die schwach positiven Reaktionen der Primäraffekte nachzuweisen, deutlich darzustellen und auch quantitativ zu bestimmen. Unsere Erfahrungen bezüglich der Methodik



stützen sich auf 674 Sera, die nach Kaup untersucht wurden. Außerdem werden seit $1^1/_2$ Jahren in unserem Laboratorium die Vorversuche (Antigen- und Komplementauswertung) regelmäßig im vollen Umfange der Kaupschen Vorschrift aufgestellt und dienen als Grundlage unserer Durchschnittsmethode mit genau bestimmtem Komplementüberschuß. Die regelmäßigen Auswertungen boten uns praktisch einen sicheren Überblick über sämtliche zur Anwendung gelangenden Agenzien und dadurch absolute Garantien für den Hauptversuch; ferner gaben sie uns vielfach theoretisch und praktisch wichtige Aufschlüsse über die Wechselbeziehungen zwischen Antigen, Komplement und Serum, wie dies ja Kaup genau ausführt. Die quantitative Auswertung der Sera erschien uns besonders bei Sklerosen wertvoll, erwies sich als vorteilhaft zur Kontrolle therapeutisch schwer beeinflußbarer Wassermannreaktionen (Hereditaria, Lues latens) und war klinisch interessant bei gewissen Exanthemformen (Lues pustulosa, maligna, Spätformen).

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß die Methode einer ganz besonderen Sorgfalt bedarf. So werteten wir z. B. das Komplement in den kleineren Mengen von 0,02—0,006 nicht als 10% sondern als 2% Verdünnung aus, um möglichst große Flüssigkeitsmengen bei der Auffüllung zu erhalten; im Hauptversuch wurde der Komplementtiter prinzipiell in 0,2 NaCl, die Abstufungen daher in 0,3, 0,4 usw. in den Versuchsröhrchen verteilt. Der Komplementtiter schwankte zwischen 0,015 und 0,006 Meerschweinchenserum; der häufigste Wert war 0,01, zieht man aber in Rechnung, daß Werte von 0,008 und 0,006 (besonders im Sommer) gar nicht so selten waren, so kann man den Komplementschwankungen schon eine Bedeutung zumessen. Serumeigenhemmungen, sowohl geringe als auch stärkere, sahen wir bei der Komplementauswertung und im Hauptversuch selten. Wir verwendeten als „Normalserum" bei der Komplementauswertung ein Mischserum, das geflissentlich ohne besondere Kautelen bis zu 5 Tagen inaktiviert im Eisschrank aufbewahrt wurde.

Als eine konstante Eigenschaft sowohl der Einzel- als auch der Mischsera erwies sich in den zahlreichen Antigen-, Komplement- und Hauptversuchen die Schutzwirkung. Abgesehen von der lytischen Wirkung, die besonders stark bei guten Luesleberextrakten nachweisbar ist und durch Serumzusatz weitgehend aufgehoben wird, ist es besonders die eigenhemmende Extraktwirkung, die für die richtige Versuchsanordnung in Frage kommt. Diese wird durch die Serumwirkung immer vollkommen ausgeglichen. Es sei gleich hier auch die unspezifische (Eigen-) Hemmung der cholesterinisierten Rinderherzextrakte vorweggenommen. Sie ist nach unsern Versuchen ganz im Gegensatz zu Kaup, wenigstens bei den jetzt erhältlichen Originalextrakten nach Sachs (XXVII, XXXI) viel geringer als die der alkohol. Luesleberextrakte, auch sie wird durch Serumzusatz gleich gut aufgehoben (es ist dies sicher von der geeigneten Cholesterinisierung abhängig). Folgender Versuch zeigt die Verhältnisse, wie sie sich bei der Komplementauswertung manifestieren.



Komplementauswertung: A. I. Alkohol. Luesleberextrakt der Firma Ganz, Op. Nr. 5, K.-Nr. 31. A. II. Cholest. Rinderherzextrakt Speyerhaus XXXI. Op. Nr. 2.

A. I. (Gebrauchsdosis 0,085), für Kaup 0,03.

A. II. (Gebrauchsdosis 0,083 [Verd. 1,0 auf 6,0]), für Kaup 0,035.

Komplement	0,02	0,016	0,014	0,012	0,01	0,008	0,006
allein	L	L	L	L	L	L	Spur
+ Norm.-Ser.	L	L	L	L	L	L	+
+ A. I.	L	L	L	+	++×	+++	+++
+ A. I. + N. S.	L	L	L	L	L	L	+
+ A. II.	L	L	L	L	L	L	++
+ A. II. + N. S.	L	L	L	L	L	L	+

Gewisse Differenzen in der Serumschutzwirkung sind m. E. nicht auf ein verschiedenes Verhalten der Sera zurückzuführen, sondern auf Wechselbeziehungen zwischen Komplement und Serum, über die an anderer Stelle berichtet werden soll, oder auf eine ungeeignete Antigendosis. Diese nicht entsprechende Dosis erreicht man bei manchen selbsthergestellten Luesleberextrakten, die einerseits starke unspezifische Wirkungen aufweisen, anderseits keine voll befriedigenden positiven Resultate liefern. Wurde aber die richtige Auswahl der Antigene getroffen (besonders geeignet erschienen uns die Antigene des Kaiser Wilhelms Institutes und der Firma Ganz), so erwiesen sich nach genauer Auswertung Vorsichtsmaßnahmen wie die in der letzten Zeit von Gaethgens[2]) empfohlene Cholesterinkontrolle als unnötig. Die genaue Berücksichtigung der Serumschutzwirkung ist das ausschlaggebende Moment für die Empfindlichkeit der Kaupschen Methode, denn sie ermöglicht uns, bei geringen Komplementmengen (bzw. vom Titer ansteigend) mit einer genügend wirksamen Menge besonders der an sich stark eigenhemmenden Luesleberextrakte zu arbeiten.

Bei der Antigenauswertung fanden wir es für nötig, eine kleine, jedoch wichtige Änderung vorzunehmen. Kaup nimmt nach der genauen Bestimmung der Zonenverteilung der unspezifischen Extraktwirkungen die sogenannte Hauptwertung so vor, daß er die Wirksamkeit des Extraktes mit einem „sicher positiven Serum" untersucht. Wir fanden in der Bedingung, daß der Extrakt mit dem Serum eines Sekundärluetikers z. B. eine volle Wirksamkeit bei drei Komplementeinheiten entfaltet, noch keine sichere Garantie für die nötige Empfindlichkeit. Denn handelt es sich um ein besonders hochbindendes Serum, so erhält man mit noch kleineren Dosen diese Bindungen. Paralleluntersuchungen mit einem bewährten Extrakt belehren einen alsbald darüber, daß die gefundene Antigendosis zu niedrig war. Wir verwandten daher und auch mit Rücksicht auf unseren speziellen Gesichtspunkt Sklerosensera, um individuellen Schwankungen Rechnung zu tragen, mehrere Sera, bestimmten mit einem erprobten Antigen ihre Reaktionsstärke und waren dann bestrebt, mit dem neuen Extrakt die ungefähr gleichen quantitativen Ausschläge zu erzielen. Selbstverständlich mußte diese Antigendosis in der für Lues spezifischen Zone liegen, was durch Kontrolluntersuchungen ermittelt wurde. Es sei erwähnt, daß wir uns die Erfahrung zunutze machten, daß in den meisten Fällen in der 5.—6. Woche vom Zeitpunkt der Infektion bei Primäraffekten bereits positive Reaktionen vorhanden sind, die

jedoch nicht wie Lues II. die Bindung von vier Komplementeinheiten überschreiten. Kurz das Beispiel einer Auswertung: Originalextrakt des K. W.-Institutes (Op. Nr. 38) 1920.

Notierte Gebrauchsdosis: 0,085 aufgefüllt auf 0,5.

Antigenverdünnung	0,5	0,4	0,3	0,2	0,15	0,1
I. A. allein	L	++	++	+++	+++	+++
II. A. + Normalserum . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++
„ + 1 Kompl. Einh. .	++	+++	+++	+++	+++	++
„ + 1 K. E. + N.-S. .	L	L	L	L	L	L
„ + 2 K. E. + N.-S. .	L	L	L	L	L	L
„ + 1 K. E. + pos. S. .	+++	+++	+++	+++	+++	++×
„ 1 ½ K. E. + „ .	+++	+++	+++	+++	++×	++
„ 2 K. E. + „	+++	+++	+++	++×	+×	+
„ 3 K. E. + „	+++	++×	+×	+	L	L

positives Serum = Sklerose; Kaup mit bisherigem Gebrauchsantigen:

1 K. E.	+++	Serumkontrollen gelöst.
1 ½ K. E.	+++	
2 K. E.	++	
3 K. E.	L	

Dosis des neuen Antigens: 0,2 (konz. 0,034) — 0,15 (konz. 0,025). Die so ermittelte Dosis betrug bei gebrauchsfertigen Antigenen (Kaiser Wilhelm Institut, Speyerhaus, Ganz u. a.) stets weniger als die Hälfte der angegebenen Menge. Ein Merkmal des auf diese Weise empfindlich eingestellten Antigens war es, daß bei Sklerosen in der 6.—8. Woche meistens mehr als vier Komplementeinheiten gebunden wurden, so wie bei Lues secundaria mit manifesten Symptomen (Abweichungen bei letzterer boten als besondere Exanthemformen, Rezidiv nach kurz zurückliegender Behandlung usw. ein klinisches Interesse). Bei tertiärer Lues verschieben sich die Verhältnisse zugunsten schwächerer Reaktionen, evtl. negativer Resultate. Trotz mehrfacher Kontrolle negativ waren auch einzelne Fälle von Sclerosis redux.

Vergleichende Untersuchungen mit Luesleberextrakt und cholesterinisiertem Rinderherzextrakt in Form der Originalmethode, oder mit konstant austitriertem Komplementüberschuß, sowie mit der Kaupschen Anordnung, ferner mit der Sachs-Georgi und Herman-Perutzschen Flockungsreaktion zeigten uns, wie notwendig es ist, in allen diesbezüglichen Fragen die Serodiagnostik der Sklerose gesondert zu betrachten. Während wir bei Lues latens und Spätstadium eine effektive Überlegenheit des Cholesterinextraktes feststellen konnten, die wie wir oben sahen und wie dies Sachs[3]) betont, nicht durch eine erhöhte Eigenhemmung bedingt ist, erwies sich bei Sklerosen der alkoh. Luesleberextrakt weitaus empfindlicher. Es sei auch besonders auf die Ausführungen und Tabellen von Graetz[4]) aus der jüngsten Zeit hingewiesen. Die Differenzen sind oft sehr bedeutend (komplett positiv und komplett negativ). Wie wir aber z. B. bei latenter Lues dann und wann positive Reaktionen mit Luesleberextrakt bei negativem Cholesterinextrakt sehen, finden wir auch Primäraffekte, die auf das Sachssche Antigen früher ansprechen.



In ähnlicher Weise konstatierten wir, wie z. B. Keining[5]), trotz weitgehender Überstimmung der Sachs-Georgi-Reaktion mit unserer Wassermannreaktion (ja öfters bei Lues latens schöne Flockungen bei negativer WaR.) bei Sklerosen eine absolute Überlegenheit der Komplementbindungsreaktion, speziell der Kaupschen Methode. Jedoch auch hier individuelle Differenzen, indem vereinzelte Primäraffekte eine der WaR. voraneilende Flockungsreaktion gaben. (770 Ausflockungsreaktionen nach Sachs-Georgi, ausschließliche Verwendung von Originalextrakten des Speyerhauses und eines der Firma Ganz, Brutschrankmethode, Originalvorschrift.)

87% Übereinstimmung		12% Differenzen		1% Eigenflockung
positiv	negativ	WaR. positiv S.-G.-R. negativ	S.-G.-R. positiv WaR. negativ	
49%	38%	7%	5%	1%

Der verhältnismäßig ungünstige Prozentsatz Übereinstimmung ist darauf zurückzuführen, daß bei den Vergleichsversuchen Primäraffekte stark vertreten waren. Die Differenzen sind gewiß nicht größer als die, welche durch Verwendung zwei wesensverschiedener Extrakte resultieren. (Z. B. Luesleberextrakt und Cholesterinextrakt.)

Da wir bis heute noch kein Antigen besitzen, das allen Besonderheiten gerecht wird und auch die Kaupsche Methode bzw. Methoden, die mit geringem Komplementüberschuß oder Komplementtiter arbeiten, diese Unterschiede wohl abschwächen, aber durchaus nicht ausgleichen, halten wir die Verwendung mehrerer, wenn möglich staatlich geprüfter Extrakte für unerläßlich, insbesondere die Verwendung des alkoholischen Luesleberantigens und des Cholesterin-Rinderherzextraktes. Daneben bedeutet die Sachs-Georgi-Reaktion noch eine wesentliche Bereicherung unserer Methodik, deren Bedeutung nicht nur darin liegt, daß sie uns die Komplementreaktionen bestätigt, sondern auch darin, daß sie eine Gruppe positiver Reaktionen liefert, die bei der gleichzeitigen Wassermannreaktion nicht zutage treten, trotzdem sie im Bereiche der Spezifität liegen.

Von ganz besonderer Bedeutung sind diese Detailfragen beim Primäraffekt, woselbst sie auch besonders deutlich zutage treten. Wir wissen wohl, daß noch eine Reihe von Methoden zur Verfeinerung herangezogen werden kann (Aktivmethoden, Kältemethode, Lessers Ätherextrakt, Meinicke), doch glauben wir, durch Verwendung gut ausgewählter Luesleber- und Cholesterinextrakte, ferner durch die Komplementauswertung und Kaupsche Methode, schließlich durch die Sachs-Georgi-Reaktion eine genügende Basis zur konstanten, empfindlichen und einheitlichen serologischen Untersuchung zu besitzen, im Rahmen einer ihrer Wichtigkeit entsprechend genauen klinischen Untersuchungsmethode.



Technisch gestaltet sich dies einfach so, daß die Antigene nach Kaup für den Komplementtiter ausgewertet werden, auf Grund der genauen Komplementauswertung ein konstanter (entsprechend der kleineren Antigendosis wesentlich geringerer) Komplementüberschuß gewählt wird, so daß die Lösung sämtlicher Antigenkontrollen auch ohne Serumschutzwirkung erfolgt. Nach Bedarf wird daneben nach Kaup vom Komplementtiter ansteigend das Serum ausgewertet, was auf Grund der Antigeneinstellung und regelmäßigen Komplementauswertung im Rahmen des Gesamtversuches ohne Mühe möglich ist. Nicht unwichtig ist schließlich auch der ökonomische Vorteil, Ersparnis an Komplement und Antigen.

Es sei hier die von Hecht[6]) mitgeteilte Inaktivmethode erwähnt, die er bereits seit dem Jahre 1912 anwendet (mehrere Trockenantigene, Komplementtiter bezogen auf Antigen- und Serumeigenhemmung).

Nachdem wir uns an einer Versuchsreihe von 60 Sklerosen Erfahrungen über die Kaupsche Methode gesammelt und uns besonders bei der wiederholten Serumkontrolle von ihrer Konstanz und Präzision überzeugt hatten, faßten wir in einer zweiten Serie 30 Fälle von Primäraffekten (in der Zeit von Februar bis Mai 1921) zusammen.

Besonders deutlich sahen wir die absolute Unerläßlichkeit der häufigen Serumkontrolle während der Behandlung, auf die ja Gennerich bereits im Jahre 1910 hingewiesen hat[7]) und die seither von anderer Seite wiederholt betont wurde, dennoch aber nicht immer beachtet wird.

Von 30 Sklerosen wurden 14 während der Behandlung positiv, 12 waren von Beginn an positiv und nur 4 blieben Kaup- und Sachs-Georgi- negativ. Natürlich erfuhren zu Beginn schwächer positive Reaktionen während der Behandlung eine Verstärkung. Im folgenden sei eine Anzahl von Kurven wiedergegeben, welche den Reaktionsverlauf illustrieren.

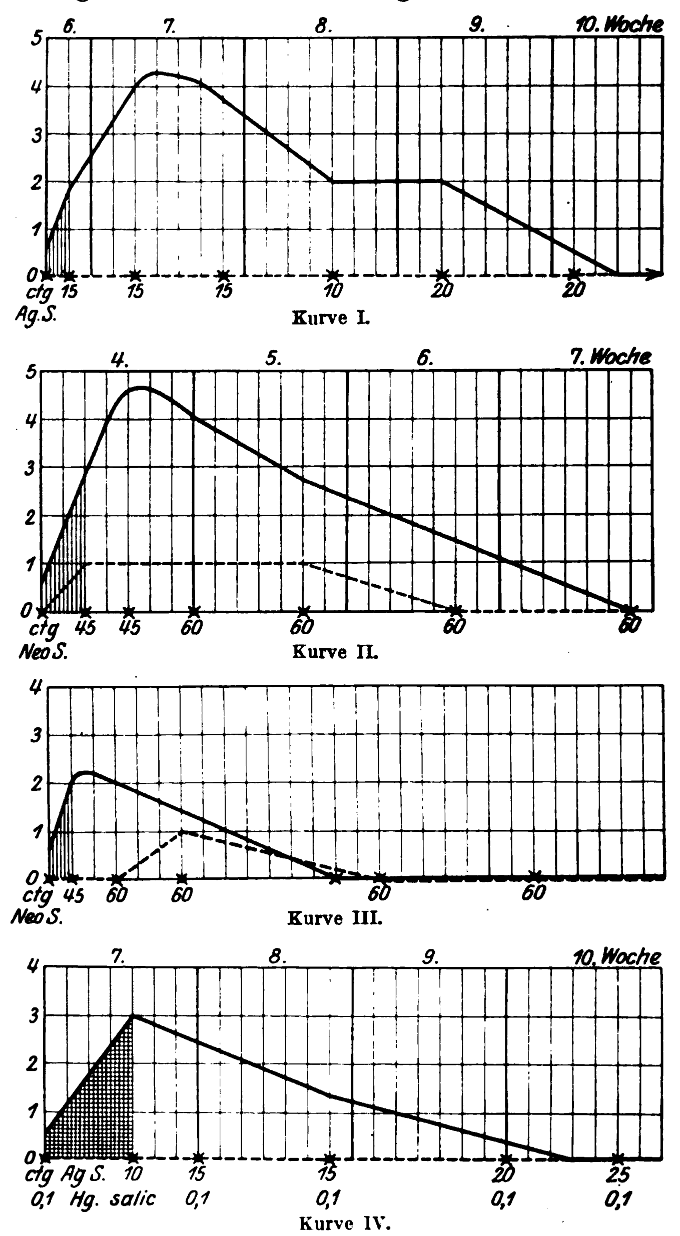
Erklärung der Kurven: Kaup ————; Sachs-Georgi — — — —. Die Zahlen 1, 2, 3, 4 auf der Ordinate bedeuten für Kaup die Menge der gebundenen Komplementeinheiten, für Sachs-Georgi +, ++, +++, ++++. Der Zeitpunkt der Blutentnahme ist auf der Abszisse mit einem × verzeichnet. Die Abszisse ist nach Tagen eingeteilt, die Wochen beziehen sich auf den Infektionstermin. Die klinischen Daten sind in einer weiter unten folgenden Tabelle ersichtlich.

Es ist klar, daß die Kaupsche Methode keine absoluten quantitativen Werte liefert, da durch die Art und Dosis des Antigens ein gewisser Spielraum bedingt ist. Wir sehen aber, daß sie bei gleichbleibendem Antigen recht konstante (quasi relative) Werte gibt, die sich in einer regelmäßig verlaufenden Reaktionskurve ausdrücken. Sowohl die an- als auch absteigenden Schenkel der Kurven zeigen eine verschiedene Steilheit, Remissionen aber mit nachfolgender 2. positiver Phase, wie sie auch bei Sklerosen beschrieben sind[8]), konnten wir nicht nachweisen. Wir konstatieren zwar manchmal ein etwas späteres Auftreten der stärker positiven Reaktion, doch glauben wir, daß die Blutentnahme





bei den ersten 4 Salvarsaninjektionen bzw. in den ersten 14 Tagen der Behandlung genügt, um die positive Schwankung nicht zu übersehen. Um das Abklingen der Reaktion zu verfolgen und danach im Sinne Fritz



Kurve I.

Kurve II.

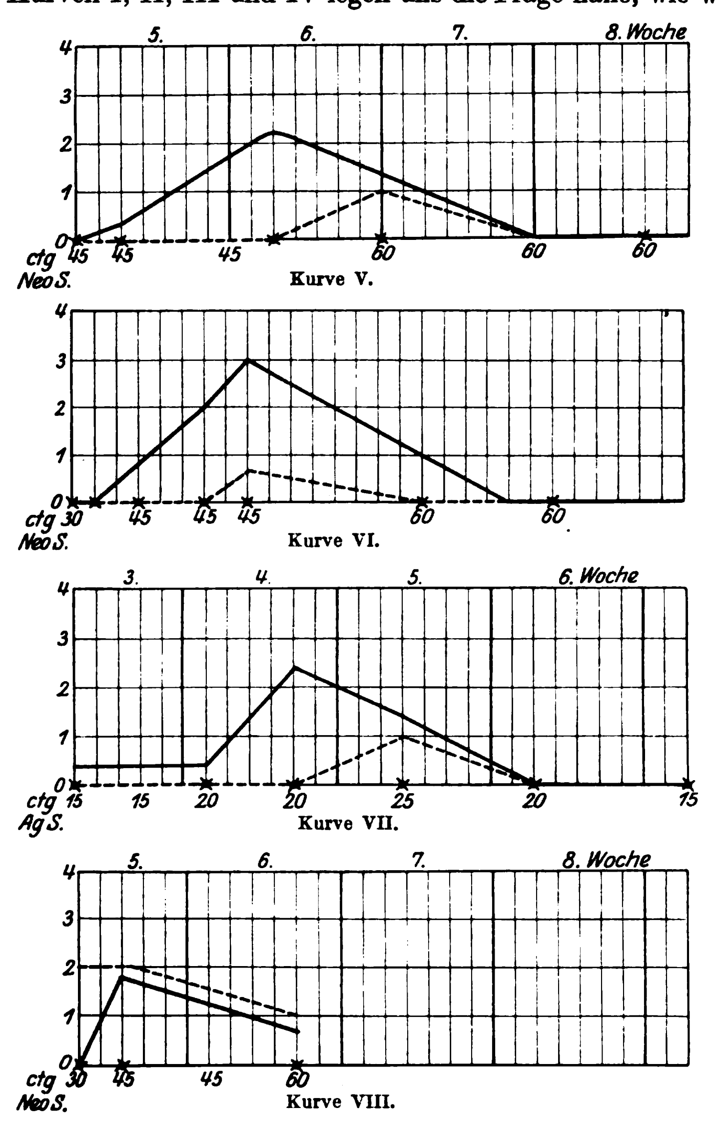
Kurve III.

Kurve IV.

Lessers[9]) das therapeutische Handeln einzustellen, bedarf es natürlich noch häufiger Kontrolle. Das Verhältnis der Kaup- zur Sachs-Georgi-Reaktion zeigt sich besonders klar bei der graphischen Dar-

stellung. S.-G.-R. vorwiegend schwächere, nicht wesentlich ansteigende Reaktionen, häufig verspätetes Auftreten, das evtl. bereits in die abnehmende Phase der W.-R. fällt (Kurve VIII zeigt das gegenteilige Verhältnis).

Die Kurven I, II, III und IV legen uns die Frage nahe, wie weit die



Kurve V.

Kurve VI.

Kurve VII.

Kurve VIII.

Salvarsanprovokation bei Sklerosen eine Rolle spielt[7] [10] [14]). Gerade die ersten 3 Kurven zeigen einen steilen Anstieg während 24 bzw. 48 Stunden vor jeglicher Behandlung, Kurve IV während 4 Tagen unter der Wirkung von 0,1 g Hg. salicyl.

Der Reaktionsanstieg unter der Behandlung ist eher etwas langsamer, wie die vier anderen Kurven zeigen. Das Material, um den Reaktionsverlauf ohne

Behandlung oder unter Quecksilberbehandlung (für Sklerosen fast gleichbedeutend) zu studieren, steht uns heute nicht mehr zur Verfügung, denn — optimistisch gesprochen — es ist nach den derzeitigen Erfahrungen schwerwiegender, die Lues konstitutionell werden zu lassen, als etwa einen Reinfektionsversuch vorzunehmen, beides recht wichtige Versuche, die uns aber absolut versagt bleiben müssen. Die obigen Befunde sind durch Zufall bzw. durch die Nachlässigkeit der Patienten ermöglicht worden.

Es erscheint uns viel wahrscheinlicher, daß es trotz den ersten Salvarsanhieben als infolge derselben zur positiven Reaktion kommt. Wie immer man die Wassermannsche Reaktion auffaßt, ob als Lipoid-Amboceptor-Reaktion oder in anderem Sinne, sicher ist sie eine Funktion des Wirtsorganismus und wird durch das Salvarsan nur indirekt, d. h. auf dem Wege über die Spirochäte beeinflußt, wie das im Gegensatz zur Quecksilberwirkung besonders v. Wassermann[11]) und F. Lesser[9]) hervorheben. Die bereits angebahnte Reaktion nimmt ihren weiteren Verlauf, und die Wirkung der ersten Salvarsaninjektionen, welche die Spirochäten komplett oder inkomplett vernichten, erkennen wir erst nach geraumer Zeit am Abklingen der Wassermannreaktion oder im günstigen Fall daran, daß diese überhaupt nicht auftritt. Letzteres ist aber nur möglich, wenn recht- bzw. frühzeitig die Salvarsantherapie energisch einsetzt.

Hat z. B. eine Sklerose die Tendenz, etwa am 30. Tage nach der Infektion die positive Reaktion nachweisbar zu geben, so zeigt sie dieselbe an diesem Tage, auch wenn die erste Salvarsaninjektion am 29., 28., 27., 26., 25. Tage erfolgt, zeigt sie aber nicht mehr, wenn diese etwa am 23. Tage nach der Infektion verabreicht wird.

Dies erhellt aus folgenden zwei Tatsachen:

I. Die klinischen Daten der 4 seronegativen Fälle von 30 nach Kaup und Sachs-Georgi untersuchten und kontrollierten Primäraffekten:

Es war kein Zufall, daß diese Patienten auf den Tag genaue Angaben machen konnten, denn mit ganz frischen Sklerosen kommen eben meist intelligentere bzw. ängstliche Patienten zur Beobachtung, die sich einer Infektionsgefahr nur selten aussetzen.

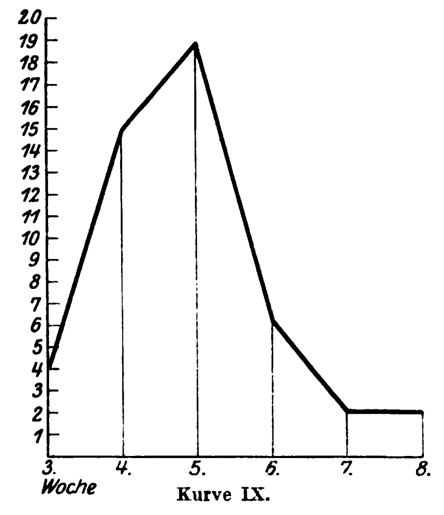
Name	Infektions-termin	Sklerose					Kaup S.-G.-R.
		Best.	Sitz	Indu-ration	Lymph-strang	Lymph-drüse	
Ša.	vor 21 Tagen	3 Tage	Sulcus	+	0	±	6 mal negativ
X.	„ 14 „		Labium majus	0		0	5 „ „
Se.	„ 21 „	3 „	Penisschaft	+	0	+	6 „ „
We.	„ 42 „	3 „	„	0	0	0	6 „ „

Fall 4 ist bemerkenswert im Sinne Eickes[10]) und Zimmerns[12]). — Schaftsklerose und insbesondere durch den minimalen Befund in diesem Zusammen hang. (Student, zeigt bei der ersten Untersuchung zwei nicht einmal linsengroße Borken, nach Abheben derselben typische Erosionen. Spir. pall. ++++.) Es handelt sich in diesem Falle nicht nur um eine Verzögerung der Serumreaktion, sondern um ein spätes Auftreten der Sklerose und der Reaktion des lympha-



tischen Systems. Es erscheint berechtigt, in einem solchen Falle die Frage aufzuwerfen, ob die anatomischen Verhältnisse, eine verminderte Virulenz der Spirochäten oder erhöhte Abwehrfunktion diese Spätreaktion bedingen, oder ob bei sonst gleichartigen Verhältnissen eine verminderte Reaktionsfähigkeit des Organismus uns günstige Verhältnisse in Form eines geringen klinischen Befundes und negativer Serumreaktion vortäuscht.

II. Eine Begründung für die beschränkte Anzahl seronegativer Sklerosen in unserer Versuchsreihe sehen wir in folgender graphischen Darstellung des Eintretens der positiven Serumreaktion (Kaup, Sachs-Georgi-Reaktion).



Kurve IX.

Wir wählten aus den nach Kaup bzw. Kaup und Sachs-Georgi untersuchten und kontrollierten Sklerosen 48 anamnestisch am sichersten verwertbare Fälle mit positiver Serumreaktion aus und bestimmten den Eintritt der positiven Reaktion nach Wochen. Leicht war dies bei positivem Anstieg während der Behandlung. Doch auch bei den bereits positiven Fällen war ein ungefährer Rückschluß aus dem quantitativen Ausfall der Reaktion und aus der Dauer und Beschaffenheit der Sklerose und der Lymphdrüsen möglich. In der folgenden Tabelle wird an einer Anzahl von Fällen gezeigt, wie diese Bestimmung vorgenommen wurde. Wir sehen aus Platzmangel davon ab, die ganze Tabelle wiederzugeben. (Siehe Tabelle S. 314.)

Wir sehen aus der Kurve den kritischen Termin für die Mehrzahl der Sklerosen in der 4.—5. Woche, die Sonderstellung der Frenularsklerosen (Eicke, Zimmern) ausgeprägt nur in der 3. Woche. Eine gewisse Fehlerquelle ist in Anbetracht des kleinen Materials sicher anzunehmen, doch dürfte der Kurventypus sich nicht wesentlich verschieben, wenn mit gleich empfindlichen quantitativen Methoden eine größere Anzahl Fälle zusammengefaßt würde. Auf Grund von I. und II. können wir sagen, daß die positive Schwankung unter Salvarsanbehandlung bei Sklerosen zu einer Zeit auftritt, in der die positive Serumreaktion sich im allgemeinen manifestiert und auch in einer diesem Zeitpunkt entsprechenden Stärke.

Praktisch ergibt sich für uns der Schluß, daß in der Mehrzahl von Fällen unser energisches therapeutisches Eingreifen bereits in der 3. bis 4. Woche nach der Infektion einsetzen muß, wenn positive Schwankungen der Serumreaktion vermieden werden sollen. Bei Frenularsklerosen muß man auf eine Frühreaktion gefaßt sein, ein verspätetes Auftreten evtl.



Name	Seit der Infektion	Bestehen der Sklerose	Sitz	Induration	Lymphstrang	Lymphdrüsen	Spirochät.-Fieber	Von Beginn positiv	Positive Schwankg.	Auftreten derselben	Sachs-Georgi	Positive Schwankung	Eintritt der Seroreakt.	Anmerkungen
	Tage						° C	Komplem.-Einh.		Tag			Woche	
G. R.	40	8	G	+	±	+	39	$^1/_2$	>4		0	0.	6.	I. (s. Reaktionskurven)
Š. F.	21	10	S	++	±	++	38,3	$^1/_2$	>4		0	+	4.	II.
Z. G.	?	14	L	+		+	39	$^1/_2$	2		0	+	?	III.
F. K.	42	20	S	+	+	±	ja	$^1/_2$	3		0	0	6	IV.
J. K.	28	5	G	0	0	0	ja	0	$2^1/_2$	30.	0	+	5.	V.
H. K.	?	8	P	+	++	±	0	0	3	?	0	+	?	VI.
N. J.	16	9	FU	+	0	±	38	$^1/_2$	2		0	+	3.	Ulc. mixta! VII.
K. F.	30	21	P	±	0	+	37,9	0	2		++		4.	Phimose VIII.
H. A.	40	?	U	+	±	+	38	4	*)		++		5.	*) Dauer üb. 3 Woch.
B.W.	42	14	S	0	0	+	ja	1	3		++	++	6.	
R. Č.	47		F	+++	0	+	38,2	>4			+++		5.	Ulc. molle indurat.
O. L.	35	10	P	±	+++	++	38,5	$1^1/_2$	4		++	++	5.	
Č. J.	30	10	Ps	++	0	±		0	2	34.	0	±	5.	
Ka.	22	10	F	+	0	+		0	2	27.	0	0	4.	
K. A.	21	4	GPs	±	+	+	0	$^1/_2$	2		0	+	4.	
Br.	35	30	S	++	0	+		3			0	+	4.	Ulc. molle indurat.
M. J.	51	12	S	0	0	+		0	$1^1/_2$	53.	0	0	8.	
S. J.	42	14	F	+	++	+++		$1^1/_2$	>4				5.	

F = Frenulum; G = Glans; L = Lippe; P = Praeputium; Ps = Penisschaft; S = Sulcus; U = Urethra.

mit langer Inkubation kommt bei einer Anzahl Sklerosen vor, die meistens am Penisschaft, an der Glans, evtl. im Sulcus lokalisiert sind.

Fragen wir uns nun, was wir durch die Verfeinerung der serologischen Methoden bei der Sklerose erreichen, so wäre folgendes zu sagen:

1. In vereinzelten Fällen können wir diagnostische Vorteile ziehen (Ulcus molle induratum, Ulcus gangraenosum, vorbehandelte Fälle, Tonsillarsklerose), doch fällt dies in Anbetracht der Vollkommenheit des Spirochätennachweises mit allen bekannten Hilfsmitteln nur gering in die Wagschale.

2. Die prognostische Bedeutung der negativen Reaktion bezüglich Gelingen der Abortivbehandlung. Diese kann jedoch nur dann von großem Werte sein, wenn mehrjährige Beobachtungen erweisen werden, daß die bei Anwendung empfindlicher Methodik noch seronegativen Sklerosen durch eine Salvarsanserie mit Sicherheit geheilt werden können. Zur Erhärtung würde ein größeres absolut versagerfreies Material dienen, gestützt auf mindestens 2jährige Beobachtung mit regelmäßiger Serumkontrolle und mindestens 2 maliger Lumbalpunktion. Daß wir mit einer Durchschnittsmethode der Wassermannreaktion nicht auskommen, zeigen die Fälle von Mißlingen der Abortivbehandlung seronegativer Sklerosen (insoweit genügende Serumkontrolle und abortive therapeutische Technik angewandt wurden).



Wir halten es nicht für wünschenswert, auf Grund dieser Versager das klinische Beobachtungsmaterial an seronegativen Sklerosen unter den Gesichtspunkt der Intensivbehandlung der Frühlues durch 2—3 kombinierte Kuren (in kurzer Aufeinanderfolge) zu subsumieren. Denn abgesehen von sozialen Momenten und davon, daß eine Salvarsan- oder Quecksilberbehandlung einer strikten Indikationsstellung bedarf, sprechen für uns folgende Gründe dagegen: Ebenso wie F. Lesser glauben wir, daß die Quecksilbertherapie, besonders aber die Wiederholungskuren unsere Beobachtung beeinträchtigen. Wir müssen die II. Kur kurz nach der I. Behandlung ansetzen, um einem Neuro-Meningorezidiv, das bereits in der 5. Woche, oder einem Serum- und klinischen Rezidiv, das häufig schon nach 3 Monaten eintritt, vorzubeugen, gar nicht zu sprechen vom Hepatorezidiv und der Reerosio (sowie ganz atypisch verlaufender Lues). Mit anderen Worten, wir tragen einer inkommensurablen Größe nach Finger[13]) Rechnung. Wir wissen, daß dies bei Lues secundaria fast immer, bei seropositiven Sklerosen und Exanthem I sehr häufig berechtigt ist. Bei der seronegativen Sklerose auf Grund der publizistisch festgelegten Versager und der Sammelforschung des letzten Kongresses der Deutschen dermatolog. Gesellschaft und auch nach eigenen Erfahrungen würde bei einem ohne empfindlichere Wassermanntechnik verarbeiteten Material, ohne genügende Serumkontrolle, dasselbe gelten, zwar in geringerem Prozentsatz, aber item. In Anbetracht der Komplikationen, vor die uns die sekundäre Lues in Therapie und Verlauf stellt, halten wir es für notwendig, gleichsam mechanisch ein Beobachtungsgebiet von Frühsklerosen mit den Merkmalen: geringer klinischer Befund, Dauer der Erscheinungen wenige Tage (außer Ulcus mixtum), Infektionstermin möglichst zuverlässig feststellbar und meistens nicht über 4 Wochen, absolute Seronegativität bei Anwendung einheitlicher und empfindlicher Methoden, abzugrenzen. Bei diesen aber, und nur bei diesen hätten wir uns auf eine einheitlich festgelegte Behandlung mit einer Serie von Salvarsaninjektionen nach Art des Lesserschen Modus[14]) (jedoch größere Gesamtdosis) zu beschränken.

Dürfen wir denn von einer prophylaktischen Behandlung abraten, wenn wir nicht die gut basierte Überzeugung hegen, daß wir das Ziel auch nach Sicherstellung der Diagnose mit denselben sowohl den Organismus als auch das soziale Leben möglichst wenig beeinflussenden Mitteln und mit der gleichen Sicherheit erreichen können?

Die 100% Heilungsmöglichkeit wäre auch von theoretischem Wert, denn sie würde auch eine biologische Unterscheidung bedeuten, nicht etwa in Lokal- und Allgemeininfektion oder in Vor- und Nachwassermannperiode, sondern erkennbar an dem Verhalten gegenüber der Therapie, d. h. am Fehlen der „inkommensurablen Größe“. Die weiteren Arbeiten der experimentellen Forschung werden aufzuklären haben, wie

weit diese i. G. nur im Organismus, wie weit in der Biologie der Spirochaeta pallida zu suchen ist. Wahrscheinlich liegt sie, wie bei andern chronischen-Infektionskrankheiten, in der gegenseitigen Einwirkung von Wirtskörper und Parasiten. Dauerformen, Encystierung, Gewebsverankerung usw. sind heute für die Lues nur theoretische Formeln, erst weitere Arbeiten, wie z. B. die von Stühmer über experimentelle Trypanosomenstudien[15]), Meirovsky u. a. in morphologischer Hinsicht, weitere Klärungen der Serologie und experimentellen Therapie und das neugeschaffene Gebiet der originären Kaninchensyphilis können uns im Verein mit sorgfältiger klinischer Beobachtung vorwärtsbringen, fast möchte man sagen, vor dem Rückschritt bewahren.

Literatur.

[1]) Kaup, Kritik der Methodik der Wassermannschen Reaktion. München und Berlin 1917. Arch. f. Hyg. **87**, H. 1—4. — [2]) Gaethgens, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24. — [3]) Sachs, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3. — [4]) Graetz, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **31**, H. 5. — [5]) Keining, Dermatol. Zeitschr. **30**. 1920. — [6]) Hecht, Dermatol. Wochenschr. **19**. 1919. — [7]) Gennerich, Med. Klinik **41**. 1910; Münch. med. Wochenschr. **43**. 1911. — [8]) Gouin und Leblanc, Bull. de soc. franç. de dermatol. et syphiligr. 1920, Nr. 5. — [9]) Lesser, F., Münch. med. Wochenschr. **2**. 1914. — Verein für innere Medizin, November 1920; ref. Med. Klinik **1**. 1920. — [10]) Zimmern, Dermatol. Zeitschr. **30**. 1920. — [11]) v. Wassermann, Berl. klin. Wochenschr. **9**. 1921. — [12]) Eicke, Dermatol. Zeitschr. **27**. 1919. — [13]) Finger, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**. — [14]) Lesser, Berl. klin. Wochenschr. **37**. 1919. — [15]) Stühmer, Dtsch. med. Wochenschr. 5, **6**, 7. 1921.



(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Breslau [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Jadassohn].)

Wirkung des Serums von Sarkoid-Boeck- und Lupus-pernio-Kranken auf Tuberkulin.

Von

Dr. med. **Hans Martenstein,**
Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 17. August 1921.)

Die Klärung der Ätiologie der beiden nahe verwandten Krankheitsformen: Boecksches Sarkoid und Lupus pernio ist immer noch der Gegenstand lebhafter wissenschaftlicher Auseinandersetzungen; besonders in der neuesten Zeit ist eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, die sich mit dieser Frage befassen. Es erübrigt sich auf die Literatur einzugehen, da diese in den älteren Abhandlungen von Jadassohn[1]), Zieler[2]), Lewandowsky[3]) und neuerdings in den Arbeiten von Kyrle[4]), Altmann[5]) und Volk[6]) eingehend berücksichtigt ist. Hervorgehoben sei nur noch einmal, daß die einen (Zieler, Kreibich, Kühlmann, Hilgers, Bittorf und Kuznitzky und Volk) das Sarkoid Boeck und den Lupus pernio als chronisches infektiöses Granulom angesehen wissen wollen, dessen Zugehörigkeit noch nicht klar ist; sie lehnen aber mehr oder weniger bestimmt die tuberkulöse Natur ab. Andere (Pautrier) halten speziell das Sarkoid für ein „Syndrome“ mit verschiedener Ätiologie (Tuberkulose und Syphilis). Noch andere (Jadassohn, Darier, Kyrle u. a.) neigen auf Grund von klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen dazu, die beiden Krankheitsformen zur Tuberkulose zu rechnen. Lewandowsky hält einen Teil der als Sarkoid Boeck und Lupus pernio diagnostizierten Fälle für eine Form der Tuberkulose, den anderen Teil aber für eine Krankheit, die klinisch wohl gleiche oder sehr ähnliche Bilder erzeugt, ätiologisch aber nichts mit Tuberkulose zu tun hat. Die Versuche, durch Tuberkelbacillennachweis und Tierexperiment die tuberkulöse Ätiologie sicherzustellen, führten bei einer großen Reihe von Untersuchern (siehe Zieler, S. 365 und 376) zu keinem positiven Ergebnis. Die wenigen Veröffentlichungen, die über positive Tierexperimente berichten (Kyrle, Morawetz u. a.),

---

[1]) Jadassohn, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **119**. 1914.
[2]) Zieler, Hauttuberkulose und Tuberkulide. 1914, S. 358.
[3]) Lewandowsky, Tuberkulose der Haut. 1916.
[4]) Kyrle, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **131**, 33. 1921.
[5]) Altmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **135**, 1. 1921.
[6]) Volk, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **133**, 1. 1921.



sind nicht als beweisend anerkannt worden. Kyrle teilt in seiner neuesten Publikation mit, daß ihm der Nachweis säurefester Bacillen gelungen ist, und zwar im ganz frischen Stadium des Boeckschen Sarkoids, das klinisch noch nicht den gewohnten Bildern entspricht. Der Bacillenbefund wurde negativ in den Efflorescenzen, die sich klinisch zum typischen Sarkoid entwickelt hatten, war aber noch positiv, als sich histologisch bereits deutliche Epithelioidstruktur zeigte. In einer ganz kürzlich erschienenen Arbeit berichtet auch Gans[1]), daß ihm der Nachweis von Tuberkelbacillen bei einem Fall von sicherem Lupus pernio aus Gewebsstücken im Tierversuch gelungen ist. Die Versuche, die Tuberkulinreaktionen zur Entscheidung der Frage heranzuziehen, haben die Autoren zu ganz verschiedenen Anschauungen geführt. Sowohl die cutanen wie die intracutanen Reaktionen, ja auch die subcutanen Injektionen, haben in einer sehr großen Anzahl von Fällen negative Resultate ergeben. Daraus hat z. B. Zieler auf die Nichtzugehörigkeit zur Tuberkulose geschlossen; Jadassohn hat betont, daß die fehlende oder sehr geringe Tuberkulinempfindlichkeit in so zahlreichen Fällen (im Gegensatz zu den Resultaten bei nicht aktiv tuberkulösen, beliebig ausgewählten Menschen) eher im Sinne einer spezifischen Anergie zu sprechen scheint[2]) [3]) [4]). Eine Zusammenstellung, die Margarete Loewy aus der Literatur und aus dem Material der hiesigen Klinik vorgenommen hat (Inaug.-Diss. 1921), hat nicht bloß auf breiter Basis die auffallend häufig geringe oder fehlende Tuberkulinempfindlichkeit, sondern auch noch das interessante Resultat ergeben, daß diejenigen Sarkoid- und Perniopatienten, die anderweitige augenscheinlich tuberkulöse Erkrankungen aufwiesen, in kaum höherem Maße tuberkulin-allergisch waren als die mit diesen Leiden behafteten, sonst nicht nachweisbar Tuberkulösen. In neuester Zeit hat Altmann in dem ersten seiner beiden Fälle mit der Impfung nach Pirquet positive Resultate nach 48 Stunden erzielt, und zwar waren die Reaktionen im Gesunden deutlich positiv, an der Grenze des gesunden und erkrankten Gewebes sehr schwach positiv, im erkrankten Gewebe selbst negativ.

Bei dem allgemein-pathologischen Interesse, das diese Frage bietet, schien es mir notwendig, von möglichst verschiedenen Versuchsmethoden Gebrauch zu machen, 1. um über die Zugehörigkeit der Sarkoide und des Lupus pernio zur Tuberkulose und 2. über die Ursache der eventuellen Tuberkulinanergie zu einer Entscheidung zu kommen. Ich versuchte daher die von Pickert und Loewenstein[5]) angegebene Methode zum Nachweis der sog. Anticutine heranzuziehen. Diese Autoren fanden, daß das Serum von Tuberkulösen, die gegen hohe Dosen Tuberkulin oder auch Bacillenemulsion unempfindlich sind, imstande ist, die Tuberkulinwirkung auf die Haut Tuberkulöser abzuschwächen bzw. aufzuheben. Diese im Serum enthaltenen Stoffe nannten sie Anticutine. Nach ihnen sind im normalen Serum diese spezifischen Stoffe, welche die spezifische Tuberkulinwirkung auf die Haut neutralisieren, nicht vorhanden. Bestätigt wurden diese Befunde von Hamburger

[1]) O. Gans, Dermatol. Zeitschr. 1921, S. 64.
[2]) Jadassohn, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **113**. 1912.
[3]) Jadassohn, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **47**. 1914.
[4]) Jadassohn, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **14**. 1919.
[5]) Pickert und Loewenstein, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 2262.

und Monti[1]), von v. Pirquet[2]), Escherich[3]), Citron[4]) u. a. Ich möchte hier auf die Kontroverse über die Anticutine nicht näher eingehen. Weder die von Zieler auf Versuchsfehler zurückgeführten Resultate Sorgos[5]) noch die Annahme von Kirsch und Szigeti[6]), daß das Neutralisationsphänomen nicht auf spezifischen Antikörpern vom Charakter echter Antitoxine beruht, noch die Versuche von Dünner und Horowitz[7]), daß die Aufhebung der Allergie auf Kolloidwirkung zurückzuführen sei, können die Beobachtung aus der Welt schaffen, daß einzelne Tuberkulöse ohne, viele andere nach Vorbehandlung mit Tuberkulin ein die Tuberkulinwirkung abschwächendes Serum liefern. Die Sera der anderen Tuberkulösen haben diese Wirkung nicht. Von dem Serum Nichttuberkulöser haben zwar Dünner und Horowitz solche Wirkungen; gesehen ich habe das bei meinen Kontrollversuchen (allerdings nur bei 8 Normalseris) nicht konstatieren können. Es könnte sehr wohl diese tuberkulin-paralysierende Wirkung des Serums auf einer an sich nicht spezifischen Substanz beruhen. Aber — ähnlich wie bei der Wassermannschen Reaktion — müßte dann diese Substanz unter bestimmten Umständen eine Anreicherung erfahren, die eben für diese Gruppe der Tuberkulösen (bzw. nach der Tuberkulinbehandlung) das Manifestwerden des Pickert- Loewensteinschen Phänomens bedingt. Wie dem auch sei, ich habe es jedenfalls (längere Zeit vor dem Erscheinen der Arbeit von Dünner und Horowitz) für notwendig gehalten, das Serum der Sarkoid- und Lupus-pernio-Kranken nach der Pickert-Loewensteinschen Methode zu untersuchen.

Methode von Pickert und Loewenstein: Entnahme von Blut aus der Armvene durch Punktion. Nach 6 Stunden Abgießen des Serums. Dieses wird mit steigenden Mengen A. T. versetzt, so daß A. T.-Serummischungen von 5%, 20% und 50% entstehen. Die Mischung kommt für $1^1/_2$—2 Stunden in den Brutschrank und wird am besten nach 24 Stunden nach der Pirquetschen Methode verwendet. Als Kontrolle wird ein Normalserum, d. h. ein Serum von klinisch nicht tuberkulösen, gegen Tuberkulin anergischen Patienten, in der gleichen Weise behandelt und verimpft. Nach seinen späteren Angaben hat Loewenstein[8]) die Methode derart abgeändert, daß er A. T.-Serummischungen von 1%, 2% und 5% verwendet, die 2 Stunden in den Brutschrank kommen, dann im Eisschrank aufbewahrt und nach 24 Stunden verimpft werden.

Ich wandte die Methode in der gleichen Weise an, nur daß ich statt des Serums von sicher tuberkulösen Individuen, die Immunität gegenüber

---

[1]) Hamburger und Monti, Brauers Beiträge XVI (Antikörper).
[2]) v. Pirquet, Handbuch der Technik der Immunitätsforschung 1910.
[3]) Escherich, Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 723.
[4]) Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 2288.
[5]) Sorgo, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 1837.
[6]) Kirsch und Szigeti, Beitr. zur Tuberkulose **45**, 325. 1920.
[7]) Dünner und Horowitz, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 665.
[8]) Loewenstein im Handbuch von Kolle-Wassermann **5**, 609.

hohen Dosen von Tuberkulin zeigen, Sera von Lupus-pernio- und Sarkoid-Kranken nahm, die sämtlich negative Pirquet- und Intradermo-Reaktionen (mit A. T. 1:5000 und 1:1000) aufwiesen. Beim ersten Versuch verwandte ich A. T.-Serummischungen von 5%, 20% und 50%, später von $^1/_2$%, 1% und 5%, bzw. 1%, 5% und 10%.

Ich verfüge über 5 Fälle, davon 2 Fälle von Lupus pernio (der eine wurde mir freundlicherweise von Herrn Primärarzt Dr. Kuznitzky — Allerheiligenhospital-Breslau — zur Verfügung gestellt) und 3 Fälle von Sarkoid Boeck. Ich bin mir bewußt, daß dieses Material sehr klein ist, aber alle Versuche, es zu vermehren, sind fehlgeschlagen. Alte Patienten sind trotz mehrfacher Aufforderung nicht erschienen, neue Fälle kommen in überaus großen Zwischenräumen sehr spärlich. Die Versuche von anderen Stellen, so auch aus der Berliner Klinik, mehr Material zu bekommen, sind bisher erfolglos geblieben. So habe ich mich entschlossen, meine Ergebnisse zu veröffentlichen, damit sie an möglichst vielen Fällen nachgeprüft werden können. Es ist zu hoffen, daß durch die Untersuchung einer großen Zahl von Fällen mit dieser Methode definitiv festgelegt werden wird, ob sie zur Entscheidung der obigen Fragen brauchbar ist, und ob meine vorläufigen Resultate sich bestätigen werden.

Protokolle.

Von einer ausführlichen Angabe der Befunde, Reaktionsgröße, Durchmesser in Millimetern gemessen und Stärke der Infiltration nach Pirquet muß aus bekannten Gründen abgesehen werden. Die Resultate wurden nach 24, 48, 72 und 96 Stunden abgelesen. Als Testobjekte wurden Lupuskranke verwandt. Impfstelle: Unter- und Oberarme, Beuge- und Streckseiten. Kontrollen: Normalserum (siehe oben) in entsprechender Mischung mit A. T., Normalserum allein, Pernio- und Sarkoidserum allein. Daß in den einzelnen Versuchsreihen immer eine Anzahl von Geimpften eine negative Impfreaktion mit allen Mischungen zeigte, ist erklärlich, wenn man die geringen Tuberkulinkonzentrationen in Betracht zieht, die angewandt wurden. Loewenstein selbst hat auf diese Erscheinung aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen, daß man deshalb die Zahl der Fälle, die geimpft werden, nicht zu klein nehmen soll (Kolle-Wassermann, Bd. V, S. 609).

Ia) Lupus pernio. (Tsch.) Serum verimpft auf 13 Lupuskranke. Die Wirkung des Serums

auf A. T.	5%	20%	50%	
war abschwächend	4	7	6	mal
war verstärkend	—	—	1	„
der des Normalserums gleich	9	6	6	„
alle Reaktionen überhaupt negativ	—	—	—	„
	13	13	13	mal



Es muß hier auffallen, daß bei den höheren Tuberkulinkonzentrationen öfter ein Unterschied im Grade der Reaktion festzustellen war als bei der 5% A.-T.-Serummischung. Dies wird in der Hauptsache dadurch zu erklären sein, daß Differenzen unter 2 mm bei der Messung des Durchmessers in allen Fällen nicht mehr berücksichtigt wurden und dies natürlich bei der an sich viel kleineren Reaktionsgröße der 5%-Mischung öfters zu einer Gleichsetzung der Resultate führen mußte als bei den stärkeren Reaktionen der wesentlich höheren A. T.-Konzentrationen. Da aber im ganzen oft ein deutlicher Unterschied nicht festzustellen war, wurden in allen folgenden Untersuchungen A. T.-Serummischungen mit einem Gehalt an A. T. von $^1/_2$, 1 und 5%, bzw. 10% angewandt.

Ib) Lupus pernio. (Tsch.) Serum verimpft auf 13 Lupuskranke. Die Wirkung des Serums auf

A. T.	$^1/_2$%	1%	5%	
war abschwächend	7	6	7	mal
war verstärkend	1	1	1	„
der des Normalserums gleich	1	2	1	„
alle Reaktionen überhaupt negativ	2	2	2	„
an den Impfstellen mit A. T.-Pernioserum ein anämischer Hof, dabei A. T.-Normalserumreaktion negativ	2	2	2	„
	13	13	13	mal

In diesem Falle wurden positive Reaktionen überhaupt erzielt mit $^1/_2$% A. T. + Pernioserum: 3, $^1/_2$% A. T. + Normalserum: 7, 1% A. T. + Pernioserum: 4, 1% A. T. + Normalserum: 8, 5% A. T. + Pernioserum: 7, 5% A. T. + Normalserum: 9. An den A. T. + Pernioserum-Impfstellen entstand als einzige Reaktion ein anämischer Hof in 4 Fällen, dabei war die Reaktion A. T. + Normalserum 2 mal negativ, 2 mal deutlich positiv.

II. Lupus pernio. (J.) Serum verimpft auf 16 Lupuskranke. Die Wirkung des Serums auf

A. T.	$^1/_2$%	1%	5%	
war abschwächend	11	12	11	mal
war verstärkend	—	—	—	„
der des Normalserums gleich	2	2	3	„
alle Reaktionen überhaupt negativ	2	1	1	„
an den Impfstellen mit A. T.-Perinoserum ein anämischer Hof, dabei A.-T.-Normalserumreakt. negativ	1	1	1	„
	16	16	16	mal

Positive Reaktionen überhaupt mit $^1/_2$% A. T. + Pernioserum: 4, $^1/_2$% A. T. + Normalserum: 12, 1% A. T. + Pernioserum: 7, 1% A. T. + Normalserum: 13, 5% A. T. + Pernioserum: 12, 5% A. T. + Normalserum: 14. Anämischer Hof war bei A. T. + Pernioserum festzustellen



in 6 Fällen, dabei war die entsprechende Reaktion A. T. + Normalserum 1 mal negativ, 5 mal positiv, jedoch waren unter diesen 5 Fällen 3 mit ebenfalls anämischem Hof am 1.—2. Tag.

IIIa) Sarkoid Boeck. (J.) Serum verimpft auf 12 Lupuskranke. Die Wirkung des Serums auf

A. T.	½%	1%	5%	
war abschwächend	—	—	—	mal
war verstärkend	10	10	9	„
der des Normalserums gleich	—	—	2	„
alle Reaktionen überhaupt negativ	2	2	1	„
	12	12	12	mal

Positive Reaktionen überhaupt mit ½% A. T. + Sarkoidserum: 10, ½% A. T. + Normalserum: 3, 1% A. T. + Sarkoidserum: 10, 1% A. T. + Normalserum: 3, 5% A. T. + Sarkoidserum: 11, 5% A. T. + Normalserum: 6.

IIIb) Sarkoid Boeck. (J.) Serum verimpft auf 12 Lupuskranke. Die Wirkung des Serums auf

A. T.	½%	1%	5%	
war abschwächend	—	—	—	mal
war verstärkend	2	2	5	„
der des Normalserums gleich	3	3	3	„
alle Reaktionen überhaupt negativ	7	7	4	„
	12	12	12	mal

Positive Reaktionen überhaupt mit ½% A. T. + Sarkoidserum: 4, ½% A. T. + Normalserum: 2, 1% A. T. + Sarkoidserum: 4, 1% A. T. + Normalserum: 4, 5% A. T. + Sarkoidserum: 7, 5% A. T. + Normalserum: 6. Bei einem Lupuskranken trat an allen Impfstellen als einzige Reaktion ein anämischer Hof auf, ein Unterschied zwischen Sarkoid- und Normalserum war nicht festzustellen.

IV. Sarkoid Boeck. (M.) Serum verimpft auf 9 Lupuskranke. Die Wirkung des Serums auf

A. T.	½%	1%	5%	
war abschwächend	—	—	—	mal
war verstärkend	5	8	8	„
der des Normalserums gleich	—	—	—	„
alle Reatkionen überhaupt negativ	4	1	1	„
	9	9	9	mal

Positive Reaktionen überhaupt mit ½% A. T. + Sarkoidserum: 5, ½% A. T. + Normalserum: 2, 1% A. T. + Sarkoidserum: 8, 1% A. T. + Normalserum: 3, 5% A. T. + Sarkoidserum: 8, 5% A. T. + Normalserum: 5.

Va) Sarkoid Boeck. (Sch.) Serum verimpft auf 4 Lupuskranke. Die Wirkung des Serums auf



A. T.	$^1/_2$%	1%	5%	
war abschwächend	—	—	—	mal
war verstärkend	—	2	4	„
der des Normalserums gleich	—	—	—	„
alle Reaktionen überhaupt negativ	4	2	—	„
	4	4	4	mal

Positive Reaktionen überhaupt mit $^1/_2$% A. T. + Sarkoidserum: 0, $^1/_2$% A. T. + Normalserum: 0, 1% A. T. + Sarkoidserum: 2, 1% A. T. + Normalserum: 0, 5% A. T. + Sarkoidserum: 4, 5% A. T. + Normalserum: 3.

Vb) Sarkoid Boeck. (Sch.) Serum verimpft auf 5 Lupuskranke. Die Wirkung des Serums auf

A. T.	1%	5%	10%	
war abschwächend	—	—	—	mal
war verstärkend	—	4	4	„
der des Normalserums gleich	—	—	—	„
alle Reaktionen überhaupt negativ	5	1	1	„
	5	5	5	mal

Positive Reaktionen überhaupt mit 1% A. T. + Sarkoidserum: 0, 1% A. T. + Normalserum: 0, 5% A. T. + Sarkoidserum: 4, 5% A. T. + Normalserum: 1, 10% A.T. + Sarkoidserum: 4, 10% A.T. + Normalserum: 4.

Die Kontrollimpfungen mit reinem Normal-, Pernio- und Sarkoidserum waren in allen Versuchsreihen negativ.

Weitere Angaben über den verzögerten Eintritt der Reaktion, über die Stärke der abschwächenden bzw. verstärkenden Wirkung der Sera bei den verschiedenen Kranken usw. haben zur Zeit bei dem geringen zur Verfügung stehenden Material kaum einen Wert. Erwähnen möchte ich auch noch die in mehreren Protokollen angeführten anämischen Reaktionen. „Es waren weiße Zonen von verschiedener Größe“ (4 bis 6 mm) ohne Infiltration — nnr das Impfkrüstchen — nach 24 Stunden, und selbst auch nach 72 Stunden, zu konstatieren. Daß sie nicht bloß auf das A. T.-Pernioserum zurückzuführen sind, beweist der Fall IIIb, in dem diese eigenartige Reaktion bei einem Lupuspatienten auch bei A. T.-Sarkoid- und A. T.-Normalserum gleichzeitig auftrat. Auch dieses Phänomen bedarf eingehenden Studiums.

Nach den vorstehenden Ergebnissen scheint das Serum von Lupus-pernio- und Sarkoid-Kranken Stoffe zu enthalten, die die Wirkung des Tuberkulins auf die Haut Tuberkulöser deutlich beeinflussen. Die Einwirkung war nach dem vorliegenden Material derart, daß das Serum von 2 Lupus-pernio-Kranken die Tuberkulinwirkung abschwächte, das Serum der 3 Sarkoid-Boeck-Kranken diese Wirkung verstärkte.



Diese Resultate sind sehr auffallend. Bei zwei Krankheiten, die beide der tuberkulösen Ätiologie zum mindesten sehr verdächtig sind und sich beide durch ihre relative oder absolute Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin auszeichnen, scheint das Serum Stoffe zu enthalten, welche zum Tuberkulin eine Beziehung haben, die einen aber heben die Tuberkulinwirkung auf (Anticutine?), die anderen steigern sie (Procutine?). Auch das wäre theoretisch noch allenfalls zu erklären, denn die beiden Krankheiten sind zwar sehr ähnlich, aber nicht identisch, und auch das Stadium der Erkrankung könnte eine Rolle spielen. Man könnte auch daran denken, daß die Differenzen auf der Verschiedenheit der Stadien beruhen und daß ich zufällig beim Pernio immer das eine, beim Sarkoid das andere gefunden habe. Ehe wir aber auf solche theoretische Erwägungen eingehen, wie sie auch in der letzten Publikation von Altmann und Gans angestellt werden, muß das Material, auf das sie sich stützen könnten, wesentlich größer sein.





ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

ALMKVIST-STOCKHOLM, **AMICIS**-NEAPEL, **BETTMANN**-HEIDELBERG, **BLASCHKO**-BERLIN, **BOAS**-KOPENHAGEN, **BRUCK**-ALTONA, **BRUHNS**-BERLIN, **BUSCHKE**-BERLIN, **CEDERCREUTZ**-HELSINGFORS, **CRONQUIST**-MALMÖ, **DELBANCO**-HAMBURG, **DOHI**-TOKIO, **EHLERS**-KOPENHAGEN, **FABRY**-DORTMUND, **FREUND**-WIEN, **FRIEBOES**-ROSTOCK, **GALEWSKY**-DRESDEN, **GROSZ**-WIEN, **GROUVEN**-HALLE, **HAMMER**-STUTTGART, **HARTTUNG**-BUNZLAU, **HAUCK**-ERLANGEN, **HELLER**-BERLIN, **HEUCK**-MÜNCHEN, **HOCHSINGER**-WIEN, **JANOVSKY**-PRAG, **JESIONEK**-GIESSEN, **JOSEPH**-BERLIN, **JULIUSBERG**-BRAUNSCHWEIG, **KLOTZ**-NEW YORK, **KRZYSZTALOWICZ**-KRAKAU, **KUZNITZKY**-BRESLAU, **KYRLE**-WIEN, **LEDERMANN**-BERLIN, **LEWANDOWSKY**-BASEL, **LINSER**-TÜBINGEN, **LIPSCHÜTZ**-WIEN, **LUITHLEN**-WIEN, **LUKASIEWICZ**-LEMBERG, **MAJOCCHI**-BOLOGNA, **MATZENAUER**-GRAZ, **MAZZA**-PISA, **MEIROWSKY**-KÖLN, **MERK**-INNSBRUCK, **NOBL**-WIEN, **OPPENHEIM**-WIEN, **PHILIPPSON**-PALERMO, **PINKUS**-BERLIN, **REENSTIERNA**-STOCKHOLM, **REYN**-KOPENHAGEN, **RIECKE**-GÖTTINGEN, **ROSENTHAL**-BERLIN, **ROST**-FREIBURG, **RUSCH**-WIEN, **SCHÄFFER**-BRESLAU, **SCHERBER**-WIEN, **SCHÖNFELD**-GREIFSWALD, **SCHUMACHER II**-AACHEN, **SCHÜTZ**-FRANKFURT A. M., **SEIFERT**-WÜRZBURG, **SPIETHOFF**-JENA, **STERN**-DÜSSELDORF, **TÖRÖK**-BUDAPEST, **TOUTON**-WIESBADEN, **ULLMANN**-WIEN, **VÖRNER**-LEIPZIG, **VOLK**-WIEN, **VOLLMER**-KREUZNACH, **WAELSCH**-PRAG, **WECHSELMANN**-BERLIN, **WINKLER**-LUZERN, **WINTERNITZ**-PRAG, **v. ZEISSL**-WIEN, **ZINSSER**-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT BERLIN, **ARNING** HAMBURG, **BLOCH** ZÜRICH, **CZERNY** BERLIN, **EHRMANN** WIEN, **FINGER** WIEN, **HERXHEIMER** FRANKFURT A. M.
HOFFMANN BONN, **KLINGMÜLLER** KIEL, **KREIBICH** PRAG, **v. NOORDEN** FRANKFURT A. M., **RIEHL** WIEN, **RILLE** LEIPZIG
SCHOLTZ KÖNIGSBERG, **VEIEL** CANNSTATT, **ZIELER** WÜRZBURG, **v. ZUMBUSCH** MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

ORIGINALIEN

136. BAND. HEFT 3
MIT 37 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 2. DEZEMBER 1921)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1921

Preis M. 54.—

Das „Archiv für Dermatologie und Syphilis“

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 3 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 60 Sonderabdrucke seiner Arbeit unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24
Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch - Berlin
Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C
Postscheck-Konto für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, für alle übrigen Zahlungen Berlin Nr. 11100 Julius Springer.

136. Band **Inhaltsverzeichnis** 3. Heft

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses auf S. IV!



Ein Fall von essentiellen Teleangiektasien.

Von

Dr. med. **Dora Fuchs.**

(Aus der Dermatologischen Klinik zu Breslau [Direktor: Geheimrat Jadassohn].)

(Eingegangen am 22. Juli 1921.)

Die verhältnismäßig geringe Anzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle von essentiellen Teleangiektasien lassen es uns berechtigt erscheinen, kurz über einen in unserer Klink beobachteten Fall zu berichten.

Krankengeschichte: 48jährige Frau, deren Eltern und Geschwister angeblich gesund waren. Die Mutter hatte nach den Wechseljahren ein „rotes Gesicht". Die Patientin selbst klagte von Kind an häufig über Herzklopfen; sonst will sie immer gesund gewesen sein. Sie hat zwei erwachsene gesunde Kinder, keine Fehlgeburten. Im letzten Wochenbett vor 25 Jahren litt sie viel unter „heißen Wallungen" nach dem Kopfe.

Die jetzigen Hautveränderungen begannen schon in der Kindheit, entwickelten sich aber rapide zur augenblicklichen Stärke nach einer Uterusexstirpation vor 8 Jahren.

Status: Gut genährte Frau, die einen sehr erregbaren Eindruck macht und psychisch schwer zu behandeln ist.

Lunge: o. B.

Herz: Linke Grenze, fast in der Mamillarlinie, leises syst. Geräusch an der Spitze im Liegen. 2. Aortenton akzentuiert. Aorta röntgenologisch etwas verbreitert. Keine Insuffizienzerscheinungen.

Blutdruck: 153 mm Hg.

Blutbild: normal bis auf eine geringe Vermehrung der Mastzellen (3%).

Urin: o. B.

WaR. negativ.

Hautstatus: Auf beiden Wangen Nase und Stirn scharf begrenzte blaurote Verfärbung der Haut, die hervorgerufen wird durch dichte, feinere und gröbere Teleangiektasien, die teilweise das Hautniveau überragen. Um den Mund, die Augen und am Kinn ist die Haut von normaler Beschaffenheit, erscheint nur durch den Gegensatz zu den blauroten Partien des Gesichtes auffallend blaß. Die Lippenschleimhaut ist von normaler Röte. Auf den Streckseiten beider Unterarme diffuse baumartig verästelte feine Teleangiektasien, dazwischen hellrote linsen- bis erbsengroße Kavernome. Letztere finden sich auch verstreut über den ganzen Rumpf. Der übrige Körper ist frei von krankhaften Hautveränderungen. Sensibilitätsstörungen im Bereich der Teleangiektasien bestehen nicht.

Eine histologische Untersuchung war leider unmöglich, da die Patientin eine Excision verweigerte.



In einer ausführlichen Arbeit hat Miescher fast alle bis dahin veröffentlichten Fälle der Literatur zusammengestellt. Es erübrigt sich daher, näher auf die Literatur einzugehen. Es seien nur zwei bei Miescher nicht verzeichnete Publikationen amerikanischer Autoren Stokes und Hyde erwähnt.

Stokes beobachtete bei einer 34 jährigen tabischen Frau mit positiver WaR. generalisierte Teleangiektasien. Diese fanden sich diffus an beiden Armen und Beinen, in der Form von Naevi aranei in der Gegend der Knie, und gleichförmig an die diffusen Partien sich anschließend. Außerdem hatte die Patientin Angiome von beiden Schultern bis zu den Handgelenken.

Hyde sah bei 4 basedowkranken Frauen Teleangiektasien im Gesicht, in einem Falle war der übrige Körper mitbefallen und in einem anderen Fall nur die Haut über der Schilddrüse.

Hyde führt die Teleangiektasien seiner Patientinnen auf den gesteigerten Blutdruck bei Basedow zurück. Von den verschiedenen anderen Autoren sind als Ursachen der essentiellen Teleangiektasien angeschuldigt: Lues (Brocq, Ehrmann, Miescher u. a.), Erkrankung des kardio-vasculären Systems (Besnier), neurogene vasomotorische Störungen (Brocq, Besnier, Joseph, Gastou u. a.). Die Anamnese sowie die neg. WaR. sprechen bei unserer Patientin gegen Lues, wenn man auch nach dem Herzbefund (Verbreiterung der Aorta!) diese nicht ausschließen darf.

Die Herzveränderungen als solche geben uns keine Erklärung für das Auftreten der Teleangiektasien in unserem Fall. Es besteht weder Blutdrucksteigerung noch Stauung, durch die die Erweiterung der Hautcapillaren erklärt werden könnte.

Für eine neurogene vasomotorische Störung spricht die Tatsache, daß unsere Patientin als vasomotorisch außerordentlich labil zu betrachten ist. Ihre vasomotorische Übererregbarkeit zeigt sich in einem ungewöhnlich starken Dermographismus und schnellem intensivem Erröten bei geringfügigen Anlässen. Das Hereinkommen eines ihr fremden Arztes ins Untersuchungszimmer genügt, um ein intensives Erröten bei ihr auszulösen, das allerdings als solches nur an den nicht befallenen Teilen des Gesichts und des Halses zu erkennen ist, während die blaurote Verfärbung der befallenen Teile in eine fast tiefblaue übergeht, wobei die Ektasien der Gefäße zunehmen, so daß das Gesicht ein gedunsenes Aussehen bekommt. Die rapide Verschlimmerung des Leidens unserer Patientin nach der Uterusexstirpation (in dem von Gaucher und Crouzon veröffentlichten Fall traten die Teleangiektasien ebenfalls nach einer Hysterektomie auf) läßt es möglich erscheinen, daß es sich bei ihr um zentrale neurogene Störungen handelt, die, wie Brocq annimmt, im Zusammenhang mit Stoffwechselalterationen (wie Menopause!) oder toxischen Schädigungen zur paralytischen Erweiterung der Gefäße führen können. Es muß aber bemerkt werden, daß auch diese



Annahme keine auch nur annähernd befriedigende Erklärung für das Krankheitsbild bei unserer Patientin gibt. Wie Miescher glauben auch wir, daß vielleicht auf kasuistischem Wege, durch Zusammentragen eines größeren Materials, Licht in das Gebiet der essentiellen Teleangiektasien gebracht werden kann.

Zum Schlusse möchten wir noch erwähnen, daß unser Fall nicht einem der in der Literatur beschriebenen zu gleichen scheint, und daß er nicht ohne weiteres in das von Brocq aufgestellte und von Miescher erweiterte Schema der essentiellen Teleangiektasien einzureihen ist. Legt man die Mieschersche Systematisierung zugrunde, so handelt es sich bei unserer Patientin um eine Kombination des herdförmigen mit dem diffusen Typus.

Literatur.

Brocq, Pratique dermatologique **4**. — Brocq, Bull. de derm. et syph. 1912. — Ehrmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**. 1912. — Gastou, P., Bull. de la Soc. de derm. et syph. 1891. — Gaucher et Crouzon, ibidem 1902. — Hyde, British Journ. of dermatol. Februar 1908. — Miescher, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**. 1919. — Stokes, Americ. Journ. of the med. Sciences 1915, Nr. 5.



Über eine Impfnekrose.

Von

Med.-Rat Dr. **E. Vollmer** (Bad Kreuznach).

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. August 1921.)

Eine Überempfindlichkeit der Haut, eine anormale Beschaffenheit der Lymphe, eine septische zufällige Infektion können gelegentlich einmal Impfschädigungen bewirken, die trotz den aufbauschenden und übertreibenden Darstellungen der Impfgegner meist harmlos verlaufen. Wenn bei den 2 741 468 geimpften Kindern eines Jahres in ganz Deutschland keine wesentliche Störung der Gesundheit und kein primärer Impftodesfall gemeldet worden ist, so ist dies eine so beredte Sprache der Zahlen, daß alle Anklagen der Impfgegner in nichts verschwinden. Daß natürlich auch die Impfpusteln gelegentlich septisch infiziert werden können und daß dann an dieser Sepsis die Kinder erliegen, beweisen die an derselben Stelle[1]) mitgeteilten 4 Fälle, die aber mit der Impfung selber in nur sekundärer Weise zusammenhängen.

Ich selber habe seit 1903 in den Kreisen Simmern und Kreuznach viele tausend Kinder geimpft ohne Impfschädigungen und will daher den ersten eigenen Fall einer Nekrose der Impfpusteln bzw. der zwischen ihnen gelegenen Hautstelle bekanntgeben. Es hat in diesem Jahre 1921 in meinem Kreise bezüglich der Impfung eine gewisse dicke Luft geherrscht. So lange ich Medizinalbeamter bin, seit 1903, ist mir weder von den Ärzten eine Impfschädigung gemeldet worden, noch habe ich selber eine solche in meiner Impfpraxis gesehen. Im Mai dieses Jahres schickte nun ein Impfarzt ein Lymphröhrchen mit dem Bemerken ein, er impfe mit der Lymphe nicht, sie sei schlecht verschlossen gewesen. Dann meldete Anfang Juli ein Impfarzt in seiner Bürgermeisterei 2 Fälle von Impfschädigungen an: beim ersten Falle (Erstimpfling) entwickelten sich zwar die Impfpusteln am Oberarm gut, es traten aber gleichzeitig auf dem rechten unteren Augenlide zwei Impfpusteln auf, die die Lidspalte durch Schwellung der Augenlider völlig verschlossen. Auch bei meinem Besuche mit dem Kollegen (8. VII.) findet sich ein deutliches Ödem des oberen und unteren Augenlides; die Erkrankung

[1]) Die Ergebnisse der Schutzpockenimpfungen im Deutschen Reiche für das Jahr 1916 von Dr. Breger. Med.-statist. Mitt. d. Reichs-Gesundheitsamt **20**, Heft 3, S. 264.



ist aber schon im Abheilen begriffen; es werden Kompressen mit Sol. Hydrargyrum oxycyanatum (1 : 1000) gemacht mit gutem Erfolge. Nach 10 Tagen war alles wieder in Ordnung. Ferner ist in demselben Dorfe ein am selben Tage wiedergeimpftes Mädchen an Impferysipel erkrankt. Auch hier sind alle Pusteln angegangen; es hat sich aber ungewöhnlicherweise eine erysipelatöse Entzündung der Haut bis zum Sternum vorn und bis zu den Schulterblättern nach hinten entwickelt. Temperatur mehrere Tage (3) 39,3—39,5. Sie wird noch im Bette angetroffen, aber die Entzündung der Haut ist fast völlig verschwunden.

Obwohl beide Impfschäden sich in demselben Dorfe und nach demselben Impftermin entwickelt haben, so ist doch eine Schuld des Impfarztes nicht ermittelt, den ich als gewissenhaften Praktiker schätze, sondern 1. ist in diesem Jahre die Lymphe in einigen Fällen besonders kräftig gewesen, was auch andere



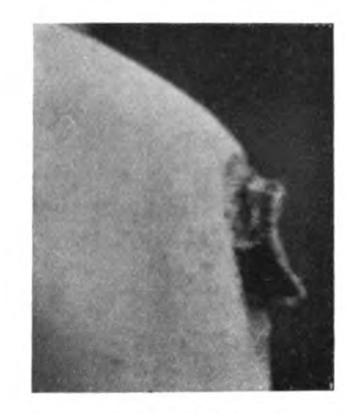


Abb. 1. Rechter Oberarm. a) frontal. Abb. 2. b) seitlich.
Anton W., geb. 9. XI. 1918; geimpft am 7. VI. 1921. Status 15. VII. 1921.

Impfärzte angaben, auch die Impfanstalt selber. 2. hat in dem ersten Fall die Mutter die Schuld, die das Kind nicht gut gepflegt und offenbar nicht die Impfstelle vor der reibenden Hand des Impflings geschützt hat, das sich nun die infizierte Hand selber ins Auge führte.

Handelt es sich in diesen beiden Fällen um eine Blepharitis vaccinica[1]) und um ein sekundäres Erysipel[2]), so ist bei einem von mir geimpften Kinde eine totale Nekrose der Impfstelle eingetreten, die recht selten[3]) ist.

Es fand sich bei einem am 7. VI. geimpften Erstimpfling am 15. VII., also 5 Wochen danach: Der ganze Impfbezirk ist eine ovale, 4 cm lange, 3 cm breite

[1]) Über die im Gefolge des Impfens zur Beobachtung kommenden Hauterscheinungen: Oberamtsarzt Dr. Georgii, Maulbronn. Zeitschr. f. Medizinalbeamte **9**, 272. 1906. — Auch Literaturangaben.

[2]) Betrachtungen über die sogenannten Impfschäden: Dr. Steinhaus. Zeitschr. f. d. Medizinalbeamten **9**, 263. 1906.

[3]) Medizinalstatistik des Reichsgesundheitsamtes **20**, Heft 3. — Der Impfarzt von Stuttgart beobachtete einen Fall, bei dem die Impfpusteln zu einer mehr als fünfmarkstückgroßen, tiefgreifenden Geschwürsfläche zusammengeflossen waren.

Wundfläche; die ganze Haut ist wie mit dem Locheisen abgestampft und liegt als eine rupiaartige, schwarze Borke in der Mitte der Wundfläche, noch adhärent. Die Borke selber ist $2^1/_2$ cm lang, 2 cm breit, mumifiziert. (Vgl. Abb. 1 und 2.)

Die Impfschnitte sind je 1 cm lang gewesen, in Abständen von je 2 cm. Zuerst gingen die Impfpusteln auch hier an, wie bei allen Impflingen, ohne Abweichen von der Norm; bei der Nachschau am 14. VI. nichts Auffälliges, nur eine rötliche Verfärbung der Impfstelle, wie sie bei allen Erstimpflingen einzutreten pflegt; die einzelne Impfpustel gelblich, in der Mitte eine leichte Delle. Am 14. Tage nach der Impfung verfärbt sich die Haut livide, sie wird plötzlich dunkler im Ton, und eine zirkuläre Abstoßung mit deutlicher Demarkationslinie der um die Impfpusteln gelegenen Hautstelle beginnt. Temperatur durchweg 38,5. Nach Abstoßung der rupiaartigen Kruste liegt in dem ovalen Geschwüre die Muskulatur des Oberarmes zutage; die Nekrose hat also die Haut in ihrer ganzen Tiefe ergriffen und brandig zerstört. Im übrigen ist der Impfling wohlauf, das Allgemeinbefinden hat in keiner Weise gelitten. Gewicht: 15 kg. Maße: 90 cm groß, Kopfumfang 49 cm, Oberarme 16,5 cm, Waden 21 cm. An die Regierung ist auf den vorgedruckten Formularen der Berichte über Impfschadensachen berichtet; ich glaubte aber das Vorkommnis auch hier veröffentlichen zu sollen, nicht nur für die Medizinalbeamten und Impfärzte, sondern auch für die Leiter der Impfanstalten; sie dienen zur Warnung, daß die Impfung doch eine genau zu kontrollierende öffentliche Angelegenheit ist. Solche Vorkommnisse sind Wasser auf die Mühlen der Impfgegner und Naturheilkundigen und werden in tendenziöser Weise gegen den Impfzwang verwertet.

Fragen wir uns nun nach dem Grunde der mitgeteilten 3 Impfschäden, so kommt kein Fehler in der Impftechnik in Betracht. Es wird die Haut der Impfstelle vor der Impfung mit 80 proz. Alkohol desinfiziert, die Impfmesser werden ausgeglüht, die Impfschnitte sind vorschriftsmäßig gewesen, einfach, nicht zu lang, keine Doppelschnitte, keine Gitter- oder Kreuzschnitte.

Bleibt aber die Frage: wie denn in meinem Falle eine Nekrose einer so großen Hautstelle zustande kommen kann? Offenbar hat die (zu?) starke Lymphe die Haut zu sehr gereizt. Die Lymphspalten der Haut und die Capillaren zwischen den 4 Schnitten sind ganz ausgefüllt worden, und es ist eine Absperrung der normalen Ernährung der ganzen in Frage kommenden Hautpartie eingetreten. Hier in größerem Bezirk, was ja auch im kleinen bei einer Impfpustel einmal beobachtet wird, wo auch eine lokale Nekrose von etwa Linsen- bis Bohnengröße auftreten kann. Wenn so eine diffuse Ernährungsstörung von den Lymphspalten her möglich und gegeben sein kann, auch für einen größeren Bezirk, wie den der ganzen Impfstelle, so kann die Nekrose auch auf andere Weise zustande gekommen sein und gelegentlich wieder vorkommen: Hansen[1]) hat darauf hingewiesen, daß man Angiome[2]) durch Impfung zur Verödung bringen kann, selbst größere; offenbar tritt dabei eine Gerinnung innerhalb der arteriellen Gefäße ein, die zu einem vollkommenen Ver-

[1]) Hansen, Das Impfen der Angiome. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 9. 1906.

[2]) Gesundheitswesen des Preußischen Staates 1903, S. 167.



schlusse führt. Es ist also auch denkbar, daß die Hautpartie unseres Falles durch eine Obliteration der den Bezirk versorgenden Arterien infolge der Impfung zur Nekrose gekommen ist, sei es, daß eine einzige größere getroffen war oder mehrere kleinere, die die Ernährung der Impfstelle von verschiedenen Seiten aus besorgen.

Wenn dieser Versuch der pathologisch-anatomischen Erklärung uns nicht voll befriedigen kann und immer noch eine Frage nach dem „Wie" sich uns aufdrängt, so ist das noch mehr der Fall, wenn wir bei der Durchsicht der Korrespondenz mit der Impfanstalt deren Erklärung der Vorkommnisse erfahren. Auf die Beschwerde des Impfarztes in S., daß die Lymphe, die verwandt sei, äußerlich einwandfrei erschien, daß sie aber bei sämtlichen Impflingen sehr starke Reaktionen erzeugt habe; daß bei seinem eigenen Kinde unter hohem Fieber eine ausgedehnte Impfroseola sich gezeigt habe; er schloß die Mitteilung ganz richtig: Die Bevölkerung ist darüber beunruhigt, und es dient eine objektive Feststellung nur dazu, der in S. unter dem Einflusse Felkes stehenden Impfgegnerbewegung entschieden entgegentreten zu können, antwortet die Impfanstalt: „Unser Impfstoff ist in diesem Jahre besonders kräftig gewesen, nachdem derselbe im Kriege, besonders in den letzten Jahren, bei sonst guter Wirksamkeit in der Hand von zahlreichen Impfärzten recht schlechte Ergebnisse gehabt hatte. Der Impfstoff von Kalb Nr. 27, den Herr Dr. Kl. verimpft hatte, hatte sich auch bei den Probeimpfungen als sehr kräftig erwiesen, so daß ich ihn über den Durchschnitt verdünnt habe (1:8) gegen sonst (1:4). Er war am 2. IV. abgeerntet worden. Die seit dem letzten Jahre vorgeschriebene bakteriologische Prüfung in Hannover hatte ergeben, daß er pathogene Keime nicht enthielt und daß bereits am 1. V. die Bakterienzahl keine unzulässig hohe mehr war. Gleichwohl war der Impfstoff offenbar noch sehr wirksam geblieben und hat in den Händen guter Impfärzte mehrfach ziemlich starke Reaktionen gemacht. Von ca. 150 eingegangenen Erfolgkarten meldeten 8 ausnahmsweise große Pusteln und starke Reaktionen, das ist ein Prozentsatz, der über dem Durchschnitt ist. Ich füge anderseits mit der Bitte um Rückgabe eine Anzahl Erfolgkarten bei von anderen Impfärzten, die offenbar infolge weniger guter Impftechnik schlechte Resultate haben. Für die Impfanstalt ist es außerordentlich schwer, es beiden Teilen recht zu machen, und Herr Dr. Kl. wird gebeten, im nächsten Jahre bei der Bestellung um einen nicht zu starken Impfstoff zu bitten und vielleicht die Impfschnitte noch kürzer zu machen, da er bei seiner guten Impftechnik dann doch noch vollen Impferfolg erzielen wird."

Zu diesen Ausführungen ließe sich mancherlei sagen. Ich will mir nur gestatten zu bemerken, daß, wenn die Anstalt merkte, daß der Impfstoff besonders stark war in diesem Jahre, sie die Verpflichtung gehabt



hätte, ihn dementsprechend zu verdünnen und nicht zu warten, wie die Impfung mit dieser starken Lymphe ausfallen würde. Die Unterscheidung zwischen guten und schlechten Impfärzten ist mir auch etwas befremdlich. Ist der Impferfolg dafür maßgebend? Wenn aber die Impfanstalt zugeben muß, daß auch in den Händen guter Impfärzte „ausnahmsweise" große Pusteln und starke Reaktionen vorgekommen sind (bei 8), so erscheint auch ihr das „ein Prozentsatz, der über dem Durchschnitt ist". Wenn die Impfanstalt schließlich dem Dr. Kl. den guten Rat gibt, im nächsten Jahr um einen nicht zu starken Impfstoff zu bitten, so glaube ich doch wohl, daß es angebrachter wäre, in der Anstalt dafür zu sorgen, daß der Impfstoff für keinen Impfling zu stark wird und nicht Impfstoffe verschiedener Güte auszusenden.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. G. Riehl].)

Über mykotische Allgemeininfektionen bei Trichophytie und Mikrosporie („Trichophytosen und Mikrosporosen").

Von

Leopold Arzt und Herbert Fuhs,
Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 15. August 1921.)

Wenn auch bisher allgemein die Trichophytie und Mikrosporie als eine rein exogene, durch Hyphomyceten verursachte Dermatose galt, wurden in dem letzten Jahrzehnt doch so manche Beobachtungen klinischer und serologischer Natur gemacht, die besonders bei erstgenannter Dermatomykose diese Annahme etwas einschränken. Die Aufmerksamkeit auf die Mitbeteiligung des übrigen Organismus speziell bei tiefen Formen der Trichophytie, und da zumal bei Kerion Celsi der Köpfe von Kindern, wurde erst durch die zunächst von Jadassohn unter dem Bilde des Lichen trichophyticus beschriebene Knötchenaussaat an Stamm und Extremitäten wachgerufen. Es folgte eine Reihe weiterer Veröffentlichungen über diese Erkrankungen (Guth, Bloch, Lewandowsky, Saeves, Sutter, Rasch, Chable u. a.) und dabei war auffällig, daß in zahlreichen Fällen der Ausbruch des Exanthems von Allgemeinerscheinungen wie Kopfschmerz, Gliederschmerzen, Temperatursteigerung bis 39 und 40° C, von Milz- und Drüsenschwellung, auch Veränderungen des Blutbildes in Form einer starken Vermehrung der polynucleären Leukocyten (Bloch, Miescher, Sutter) begleitet war. Diese Symptome einer Erkrankung des Gesamtorganismus, der von Sutter beschriebene Beginn des Trichophytids mit einem scarlatiniformen Exanthem als Vorstufe des lichenoidenTyps lassen die Differentialdiagnose gegenüber der Gruppe der akuten Exantheme — besonders Scarlatina — nicht immer einfach stellen. Die Heranziehung aller zugehörigen Momente (Pilzbefund, Trichophytinreaktion, Vorhandensein anderweitiger Erscheinungen von oberflächlicher oder tiefer Trichophytie) und ganz besonders der weitere Verlauf der Erkrankung wird uns häufig erst die Diagnose: trichophytische Allgemeininfektion oder Trichophytose (Sutter) ermöglichen. Bloch, der früher als Anhänger der Ansicht von dem ausschließlichen Sitz der Erkrankung in der Haut galt (Transplantationsversuch), hat darauf aufmerksam gemacht, daß Tiere mit größeren Trichophytieherden recht häufig einen schwerkranken Eindruck machen und auch zugrunde gehen. Er sah sich dadurch zu der Annahme gedrängt, daß evtl. die rein lokale Hautaffektion bei tiefer und ausgedehnter Trichophytie nur eine scheinbare sei, in Wirklichkeit aber eine Allgemeinerkrankung vorliege. Kusunoki, Saeves, Pecori, Sutter konnten ähnliche Erfahrungen bei jungen Tieren, die mit Trichophytonstämmen infiziert wurden, machen. Bei Mensch und Tier wurde neben den mehr subjektiven Allgemeinsymptomen nicht selten der objektive Befund allgemeiner Drüsenschwellung und Milzvergrößerung erhoben, wobei genauere histologische Untersuchungen von den erkrankten Organen nicht vorliegen. Während bei einer Anzahl von Allgemein-

infektionskrankheiten der Nachweis der Erreger in der Haut und den befallenen Organen nicht schwer zu erbringen ist (Abdominaltyphus, Lues, Pyämie, Lepra u. a.), gelang er bei der Trichophytonallgemeininfektion zumeist nicht und wurde die Möglichkeit einer toxischen Ursache der Erkrankung zunächst wie bei den Tuberkuliden in Betracht gezogen. Indes der in je einem Fall von Lichen trichophyticus durch Guth und Bruusgard in den Lichenknötchen erhobene positive Pilzbefund sowie der kulturelle auf Sabouraudschen Maltoseagar deuten mehr auf eine direkte infektiöse Ursache der Erkrankung durch Aussaat von Pilzelementen hin. In letzter Zeit ist es Sutter gelungen, auch aus dem Punktat einer erweichten, vergrößerten Lymphdrüse eines Falles von lichenoider Trichophytie die Pilze in Reinkultur in Form des beim Pferde häufig vorkommenden Trichophyton granulosum (Pecus), einer Gypseumart, zu züchten. Die Komplementablenkungsreaktion, welche bei Pecori, Blumenthal und Haupt, Arzt und Fuhs u. a. in manchen Fällen von tiefer Trichophytie ein positives Resultat ergab, weist auch darauf hin, daß dabei nicht nur das Hautorgan an der Erkrankung beteiligt war, sondern wahrscheinlich durch in die Blutbahn verschleppte Pilzbestandteile eine rege Antikörperbildung im Innern des Organismus ausgelöst wurde. Immerhin sprechen die vielen Fälle von Trichophytiden mit negativem Pilzbefund in den Exanthemefflorescenzen keineswegs gegen eine parasitäre Entstehung der Erkrankung, indem, wie schon Jadassohn betont, die sei's hämatogen oder ektogen in die Haut gelangten Infektionserreger durch die schnell einsetzende, intensive allergische Abwehrreaktion alsbald zugrunde gehen, wofür wir ein Analogon bei manchen Formen der Tuberkulide sehen. Die allergische Entzündung auf die eingedrungenen Pilzelemente ist eine weitere wichtige Voraussetzung für die Entstehung des Exanthems. Nach den jüngsten Erfahrungen Blochs mit der Provokation von Lichen trichophyticus durch intravenöse Trichophytininjektionen bei Patienten mit vollständig abgeheilter Trichophytie käme indes für die Genese der Trichophytie neben der dazu unerläßlichen Allergie der Haut noch das im Blut zirkulierende und in die allergische Haut gelangende gelöste Pilztoxin (Trichophytin) in Betracht. Es bestehen somit im allgemeinen zwei Möglichkeiten der Entstehung von Trichophytosen. Die eine auf toxischer Basis (Bloch), die andere auf infektiöser durch Verschleppung von Pilzkeimen auf dem Wege der Blutbahn in die Haut (Schule Jadassohn) und mag, wie schon Bloch betont, bald der toxischen bald der septisch-pyämischen Komponente der Hauptanteil an dem Auftreten des lichenoiden Exanthems zufallen. Immerhin wäre eine Vereinigung beider Standpunkte nach unserer Auffassung denkbar, wie an der Hand der von uns beobachteten einschlägigen Krankheitsfälle in der Folge noch näher ausgeführt werden soll.

Während Trichophytosen in Deutschland und der Schweiz recht häufig im letzten Jahrzehnt zur Beobachtung gelangten, sind in unserem engeren Heimatlande nur wenige Fälle bisher bekannt geworden. Es mag die Schuld wohl kaum in einer mangelhaften Beobachtung liegen, vielmehr könnte eine verschiedene Virulenz und Art des Erregers sowie Reaktionsweise des Einzelindividuums eine Rolle spielen. Dafür spräche, daß wir während der recht ausgedehnten Wiener Trichophytieepidemie der letzten Jahre, die Hunderte von Patienten in die Behandlung der Klinik führte, eigentlich nur 7 Fälle von Lichen trichophyticus bzw. microsporicus, und zwar erst im letzten Jahre feststellen konnten, in fünfen bei Kindern mit Kerion Celsi, in einem Falle bei einem Knaben mit einer typischen Audouinischen Mikrosporie des be-

haarten Kopfes, in einem weiteren Falle endlich bei einem Erwachsenen mit einem Kerion des Kopfes und Bartes. Doch bemühten wir uns, bei zahlreichen Kinderpatienten durch Trichophytininjektionen das Exanthem zu provozieren, und hatten teilweise auch damit anscheinend Erfolg. Zwei der erwähnten 7 Fälle von lichenoidem Trichophytid bzw. Mikrosporid wurden von unserem Chef in der Dermatologischen Gesellschaft (Sitzung vom 12. II. u. 20. V. 1920) vorgestellt[1]). Die Krankengeschichten seien, da sie ziemlich einförmig sind, aus äußeren Gründen nur in Schlagworten wiedergegeben.

1. L. K., 8 J., Z. 72, 10. III. 1919—2. IV. 1919.

Anamnese: Krankheit seit 2 Monaten.

St. praes.: Am linken Scheitel in der Ausdehnung eines Handtellers die Haare zum Großteil fehlend und abgebrochen, die Haut gerötet und geschwollen, mit Krusten an der Oberfläche bedeckt; nach deren Abhebung quillt aus zahlreichen Öffnungen Eiter. Pilze: mikr. positiv; Kultur auf Maltoseagar: Trich. gypseum asteroides. Diagn.: Kerion Celsi. Dec.: Röntgenepilation, Burowumschläge, später Schälkur. Acht Tage nach der Aufnahme Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Fieber bis 38,5, follikulär angeordnetes Exanthen an Stamm und Extremitäten, dazwischen einzelne mit wasserklarem Inhalt gefüllte Bläschen, Temperatur 40,1° C; 21. III. Fieberabfall, 22. III. fieberfrei. Wir glaubten es zunächst mit einem akuten Exanthem zu tun zu haben, nur das schnelle Abfallen des Fiebers und Ablassen des Exanthems, das einen von Masern und Varicellen doch verschiedenen Charakter trug, brachte uns später auf die Vermutung, daß hier ein Lichen trichophyticus vorlag. Leider war es zu spät, um noch nachträglich eine Bestätigung der Diagnose durch Pilzbefund, allergische Reaktion auf Trichophytin und hist. Untersuchung zu erbringen.

2. F. S., 12 Jahre, Schüler, 19. I.—19. III. 1920.

Anamnese: Die Affektion besteht seit 2 Wochen.

St. praes.: Einige Herde von Trichophytia superficialis in der rechten Halsgegend und ein fünfkronengroßes Kerion Celsi in der rechten Scheitelgegend des behaarten Kopfes. Pilzbefund: mikr. und kulturell positiv, Trich. gypseum asteroides. Therapie: Röntgenepilation, Burowumschläge, später Schälkur. Trichophytin.

Decursus: 20. I. Temp. 38,5°, hierauf bis 24. I. fieberfrei. 22. I. Trichon 0,10 diagonistisch intracutan, Rötung und Quaddelbildung 2 cm im Durchmesser. 24. I. neuerliches Fieber, das durch 5 Tage anhält, Temp. bis 38,5 am Abend, des Morgens remittierend; leichte Bronchitis: 30. I. Trichophytin Hoechst 0,1 (1 : 50,0) an 3 Stellen des Vorderarmes intracutan, 6. II. Trichophytie H. 0,3 (1 : 30,0). 10. II. an der Haut des Stammes von der Schenkelbeuge und Sakralgegend aufwärts, ferner an den oberen Extremitäten bis zum Handgelenk dichtgestellte, manchmal gruppierte, knötchenförmige Efflorescenzen von follikulärer Anordnung. Besonders dicht ist die Aussaat in der Achselfalte, den seitlichen Brustpartien und über dem Halse. Die Haut fühlt sich reibeisenartig an; an einzelnen Knötchen finden sich zentrale Hornstacheln (Lichen spinulosus); am intensivsten sind die Knötcheneruptionen an der Stelle der Trichophytininjektionen. Daneben besteht bei dem Knaben Ichthyosis mäßigen Grades. Haut der Stirne und Wangen abnorm trocken, desgleichen die Haut am Halse und mit dünnen festhaftenden weißen Schuppen bedeckt. 11. II. Trichon konz. 0,1 intrakutan, Lokalreaktion: Papel und Hof 4 cm im Durchmesser nach 24 Stunden, keine Herdreaktion, kein Dermographismus, keine Drüsen; 19. III. Abflachung der Knötchen ohne stärkere Schuppung; in der Gürtelgegend und seitlichen Brustpartien sind die Knötchen

[1]) Siehe auch Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 21.



unter brauner Pigmentierung eingesunken. Die histologische Untersuchung eines excidierten typischen Lichenknötchens ergab unspezifische Entzündung im Papillarkörper. Pilzbefund in den Knötchen: negativ.

3. Eine Privatpatientin unseres Chefs, ein 6jähriges Mädchen, das mit einem seit Monaten bestehenden Kerion Celsi in seine Behandlung trat. Pat. bekam eine Woche später ein ausgebreitetes Exanthem des Stammes, das von der Mutter für Masern gehalten wurde. Einige Tage später nach Schwinden des Fiebers zeigte sich folgender Befund: reiche Aussaat entzündlich geröteter Knötchen über Stamm und Extremitäten zerstreut, um den Follikel lokalisiert, durch ziemlich derbe Konsistenz und ein Hornschüppchen an der Spitze ausgezeichnet. An der Bauchwand und den Seitenflächen des Thorax zeigten die Schüppchen die Form von kleinen Hornstacheln. Mehrere Tage lang nahm das Exanthem an Reichlichkeit noch zu, die ursprünglich isolierten Knötchen konfluierten zum Teil, so daß größere, diffus gerötete Hautstellen entstanden, die an einen Lichen scrophulosorum erinnerten. Die Oberfläche der Haut war rauh, wie eine Bürste anzufühlen. In den darauffolgenden Tagen gingen die Knötchen zurück. Der Fall wurde von unserem Chef auch in der Ges. der Ärzte demonstriert (16. IV. 1920). Pilzbefund am Kopfe: positiv, in den Lichenknötchen: negativ.

4. M. K., 11 J., Schüler, 1. IX.—11. XI. 1920.

Anamnese: Seit Wochen Ausschlag am Kopf.

St. präes.: Kerion Celsi von Kleinhandtellergröße oberhalb der linken Ohrmuschel scharf gegen die gesunde Haut abgesetzt, ein zweiter ähnlicher Herd von ca. 20-Heller-Größe vor dem rechten Ohr die Haargrenze überschreitend; am Nacken und unterhalb des rechten Auges ein ca. kronengroßer Herd eines Herp. tons. vesico-pustulosus.

Pilzbefund: mikr. und kult.: Trich. gypseum asteroides.

Decursus: Röntgenepilation, Umschläge mit Burow, Trichophytininjektionen. 11. IX. nach 2 Trichophytininjektionen Auftreten eines reichlichen hellroten, follikulär angeordneten Knötchenausschlages an Stamm und Extremitäten; 12. IX. Temp. 37,6, Exanthem nicht reichlicher, Moroeinreibung mit Trichophytin (Hoechst) konz. rechte Brustseite, linke Brustseite als Kontrolle mit $^1/_4$ proz. Carbollösung.

13. IX. Temp. 37,4, Morro +++, Kontrolle negativ. Exanthem in der Umgebung im allgemeinen stärker gerötet. Pilzbefund an mehreren Tagen in den Lichenknötchen negativ, desgleichen Kultur. 20. IX. Exanthem nahezu abgeklungen. Außerdem war bei dem Patienten mäßige Schwellung der Hals- und retroauriculären Drüsen nachweisbar.

5. E. K., 12 J., Schüler, 10. IX.—11. XI. 1920.

Anamnese: Ausschlag am behaarten Kopf seit 4 Wochen.

St. praes.: Mehrere 20-Hellergroße Kerion-Herde im Bereich des vorderen Anteils des Capillitiums, ein handtellergroßes Kerion am Occiput. Pilzbefund: mikr. und kult. Trich. gypseum asteroides.

Decursus: Röntgenepilation, Burowumschläge, Trichophytininjektionen, später Schälkur. 11. IX. Trichophytin Hoechst (1 : 50,0) 0,3 intracutan, nachm. Temp. 37,4° C., 12. IX. 37,5. lok. Reakt. +++; 13. IX. 37,3; 14. IX. Temp. normal, Trich. 1 : 30,0—0,3 ccm; 15. IX. Lok. Reakt. +++; 21. IX. Trich. 1 : 20—0,3 ccm; 22. IX. Lok. Reakt. +++; 23. IX. Trich. 1 : 10,0—0,3 ccm; 24. IX. Temp. 37,3. Lok. Reakt. ++; 26. IX. Auftreten eines hellroten, follikulären Exanthems an Stamm und Extremitäten, stecknadelkopfgroße, papulöse Efflorescenzen zum Teil mit Hornstachel, zum Teil mit Schüppchen. Pilzbefund in den Efflorescenzen mikr. und kult.: negativ. Trichophytin-Einreibung (Moro) auf der rechten Brustseite eine handtellergroße Stelle, links Kontrolle mit $^1/_4$ proz. Carbollösung; 27. IX. Moro ++, Kontrolle: negativ; 30. IX. Exanthem im Rückgang, auf Trich.-Injektion (1 : 10,0—0,3 ccm) neuerliche Exacerbation;



6. X. Exanthem geschwunden. Auch bei diesem Falle war mäßige Drüsenanschwellung retroauriculär und am Halse konstatierbar.

Bevor wir auf die zwei weiteren Fälle zu sprechen kommen, die wir aus später zu erörternden Gründen getrennt erwähnen wollen, sei der bisherige Befund in Kürze zusammengefaßt. Wir fanden bei 5 Kindern mit typischer Kerionbildung des Kopfes ein lichenoides Trichophytid vom follikulär-spinulösen Typ. Ein scarlatiniformes Vorstadium, wie es Sutter erwähnt, ebenso Enantheme der Schleimhäute konnten wir bis auf den nicht vollständig sichergestellten Fall I, der ganz den Verlauf einer in die Gruppe der akuten Exantheme gehörigen Erkrankung aufwies, nicht beobachten; der Pilzbefund in den Efflorescenzen des Lichens war, so wie von der Mehrzahl der übrigen Autoren, kulturell und mikroskopisch nicht zu erbringen. Vergrößerte Drüsen konnten auch nur bei den zwei letzten Fällen nachgewiesen werden. — Doch war der Ausbruch der Knötchenaussaat bei allen kleinen Patienten von mehr oder minder heftigen Allgemeinerscheinungen (Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz) begleitet. Der Erreger der Erkrankung war das aus Eiter und Schuppen primärer Efflorescenzen in Fall 2—5 gezüchtete Trich. gypseum asteroides. Bei sämtlichen Patienten bestand eine starke spezifische Allergie, wovon wir uns durch intracutane Trichophytin- bzw. Trichoninjektionen und die darauffolgende intensive Lokalreaktion (Papel- und Hofbildung) überzeugen konnten. Erwähnenswert wäre, daß auch eine analog der Moroschen Tuberkulinreaktion vorgenommene Einreibung mit konz. Trichophytin (Hoechst) an der rechten Brustseite eine intensive Reaktion an der Einreibungsstelle hervorrief. Es mag dahingestellt bleiben, ob es sich hier nur um eine mechanische Reizung und unspezifische Reaktion oder um eine spezifische Lokal- und Herdreaktion handelte. Doch möchten wir nach dem negativen Ausfall der Kontrolleinreibung mit $^1/_4$ proz. Carbollösung und der intensiven Rötung des Exanthems in der Umgebung der Moroprobe für letztere Auffassung eintreten. Diese Beobachtung spricht dafür, daß Toxine allein auf dem Lymphwege weiter verbreitet die allergische Reaktion auslösen können und hat Jadassohn und Bloch das Auftreten papulopustulöser Efflorescenzen und Lymphangitis in der Umgebung der Stichstelle von intracutanen Trichophytininjektionen wahrnehmen können. Zudem wäre auch das Auftreten eines Trichophytids im Anschluß an intracutane Trichophytininjektionen bei Fall 2, 4, 5 für die Möglichkeit einer Genese der Trichophytide durch Pilztoxine heranzuziehen, wenn auch im bedingteren Maße als die Blochschen Versuche bei vollkommen abgeheilten Trichophytiden. Ihnen stehen jedoch gewichtige Momente gegenüber, die wieder die Annahme Jadassohns und seiner Schüler (Saeves, Hanawa, Guth, Sutter) stützen, daß die Entstehung



der Allgemeininfektion der Hauptsache nach auf Pilzelemente, die von ursprünglichen tiefen Erkrankungsherden in das Blut-Lymphgefäßsystem verschleppt werden, zurückzuführen sei. Dafür können mehrere Umstände verwertet werden. Zunächst das Vorhandensein von Pilzelementen tief im Granulationsgewebe bei Trich. profunda, wie sie Majochi, Campana, Pellizari und auch wir anläßlich der letzten Trichophytieepidemie in Wien nicht so selten gefunden haben; damit ist aber die Möglichkeit eines Eindringens von Pilzen in die Lymph- und Blutbahnen sehr wahrscheinlich gemacht. Der Nachweis von Pilzelementen in den Lymphdrüsen durch Sutter, in den lichenoiden Knötchen durch Guth und Sutter, der experimentelle Nachweis einer hämatogenen Hautinfektion durch Saeves beim Tiere machen die Verbreitung der Pilze auf dem Wege der Gewebssäfte und damit die Allgemeininfektion des Organismus, die Trichophytose noch plausibler, desgleichen die zumeist symmetrische Anordnung des Exanthems, die häufig gefundenen Veränderungen des Blutbildes. Allerdings besteht für manche Fälle von Lichen trichophyticus die Möglichkeit einer ektogenen Verschleppung der Pilzelemente auf der Haut, wie sie Jadassohn zunächst für die Entstehung dieses Trichophytids angenommen hat. Dafür würden auch Befunde Du Bois sprechen, der auf der gesunden Haut bei Trichophytiekranken Pilze kulturell nachwies. Schwer vereinbar sind allerdings damit die von Bloch, Pulvermacher, Bruusgard u. a. beobachteten, dem Erythema nodosum gleichenden Knotenbildungen und periphlebitischen Indurationen an den unteren Extremitäten, sowie die exanthematischen Prozesse mit diffuser, ziemlich gleichmäßiger Rötung der befallenen Hautpartien. Diese Fälle weisen eher auf ein Zustandekommen der Erkrankung von innen heraus auf hämatogenem Wege hin. Auch ist es kürzlich Bruusgard in einwandfreier Weise gelungen, im nodösen Trichophytid die Pilzerreger nachzuweisen. Damit erübrigt sich auf die immerhin möglichen Knotenbildungen auf toxischer Basis, wie sie zum Beispiel nach Jodkali auftreten können, näher einzugehen, da die erstere Erklärung als viel näherliegend anzusehen ist. Auffällig ist, daß unter den zahlreichen Fällen von tiefer Trichophytie während der Wiener Epidemie nur eine relativ kleine Schar von Patienten mit tiefer Trichophytie eine trichophytische Allgemeinerkrankung (Trichophytose Sutter) auf Grund des klinischen Bildes und des allergischen Verhaltens feststellen oder zumindest vermuten ließ. Doch glauben wir, daß noch zahlreiche Fälle von Kerionbildung des Kopfes und Sycosis parasitaria, die wir an der Klinik behandelten, eine Allgemeininfektion mit Trichophyton durchmachten, wenngleich auch keine äußerlich sichtbaren Zeichen dafür sprachen. Häufig beobachtetes Fieber, auch bei Patienten ohne vorausgehende Trichophytininjektion, Kopf- und Gliederschmerzen

dürften auf den Übertritt und das Kreisen von Pilzen in den Blutbahnen und ihren toxischen Abbau auch daselbst, nicht nur im Hautorgan, zurückzuführen sein. Weist doch auch die allerdings nicht ständig feststellbare Komplementablenkungsreaktion mit dem Serum an tiefer Trichophytie Erkrankter wenigstens auf vorübergehende Anwesenheit von Antikörpern im Innern des Organismus hin. Ob sich Pilzelemente in den inneren Organen ansiedeln, daselbst vermehren und Erscheinungen hervorbringen können, ist noch nicht festgestellt; es würde aber auch ein zeitweises Vorhandensein von Pilzelementen in den Gewebssäften, ohne daß sie in den inneren Organen einen geeigneten Nährboden zu finden brauchen, für das Vorhandensein einer Trichophytonallgemeininfektion beweisend sein.

Der 6. Fall von Lich. trichophyticus betrifft einen Mann mit einer bei Erwachsenen recht seltenen Kerionbildung der behaarten Kopfhaut. Da derartige Beobachtungen nicht häufig sind (wurden doch bisher nur von Guth und Pulvermacher Fälle von Trichophytiden bei Erwachsenen beschrieben — außer dem sicheren Fall von Herxheimer und Köster ohne Pilzbefund —), sei seine Krankengeschichte im Auszug mitgeteilt:

K. P., 30 J., Rinderhirt, aufgenommen am 10. XII. 1920.

Anamnese: Seit mehreren Wochen Ausschlag am Kopf und Bart, Ursache unbekannt.

St. praes.: Mehrere Kerionherde von Heller- bis 2-Kronen-Größe unregelmäßig verteilt über die bebarteten Kinn- und Wangenpartien. In der Schläfengegend des behaarten Kopfes ein mächtiges Kerion von Flachhandgröße mit Pustel- und Krustenbildung an der Oberfläche. Pilzbefund in dem Kerion des Kopfes und Bartes positiv, spärliche Pilzfäden und Gonidien (Endoektothrixform). Die Kultur aus dem Eiter frisch eröffneter Pusteln ergab: Trich. gypseum asteroides.

Decursus: Epilation mit Cilienpinzette im Bereich des Bartes, mit Röntgen im Bereich des behaarten Kopfes, heiße Burowkompressen, Trichophytininjektion.

12. I. Trichophytin (Busson) 1 : 50,0—0,2 intracutan; nach 6 Stunden 38,4° C.

13. I. zweikronengroße Rötung und Schwellung der Haut mit 20-Hellergroßer zentraler Papelbildung; im Bereich des Lokalreaktion stecknadelkopfgroße Pustelbildung. 37,4° C.

15. I. Trich. (Bu.) (1 : 30,0). 0,20.

16. I. Reaktion von ungefähr der gleichen Stärke, dabei kleinpapulöses Exanthem am ganzen Körper, stecknadelkopfgroße Papelchen von hellroter Farbe, follikulärer Anordnung und mit kleinen Pustelchen an der Oberfläche, lokalisiert an den Seitenpartien des Stammes, oberen Extremitäten vom Schultergürtel bis zum Handgelenk; Rücken nahezu frei; stärkste Ausbildung im Bereich der Trichophytinlokalreaktion. Der Pilzbefund, durch eine Woche hin an Schüppchen der Licheneffloreszenzen erhoben, ergab mikroskopisch und kulturell stets völlig negative Resultate.

Die Mororeaktion mit einem Tropfen konz. Trichophytin Busson auf der linken Brustgegend in normaler Haut und auf der linken Lendengegend in mit Knötchen besäter Haut fiel auf der Brust negativ, in der linken Lendengegend positiv aus (Rötung der Haut und stärkeres Hervortreten der Knötchen im Bereiche der eingeriebenen Stelle). Die dazu angestellten Kontrollen mit $^1/_4$ proz. Carbollösung



ließen die Haut an beiden Stellen ganz unverändert. 17. II. Die Komplementablehnungs- und Präcipitationsreaktion mit dem Serum des Patienten war negativ. 28. II. Blutbild: Eryth. 55,000 000, Leukocyten 17.866, Sahli 81, Färbeindex 0,6; neutrophile Leukocyten: 60%, Lymphocyten: 24%, Eosinoph.: 2%, mononucl. Zellen 10%, Übergangsformen: 4%. — Exanthem im Abklingen, nur mehr einzelne Knötchen deutlich; mäßige Milzschwellung, sonst negativer interner Befund.

22. II. Exanthem nahezu geschwunden, keine erhöhte Temperatur.

24. II. Subj. Wohlbefinden des Patienten, Exanthem geschwunden.

1. III. Auf 5 intracutane Trich.-Inj. (1 : 50,0 konz.) Kerion des Bartes und Kopfes ziemlich abgeflacht, trocken schuppend.

23. III. Bei Besuch des Gutshofes bei Wien, wo der Patient beschäftigt war, ließen sich zahlreiche Kälber mit Herden von Herpes tons. am Kopf, Rücken, Bauch und unteren Extremitäten konstatieren. Pilzbefund in den Haaren: großsporige Endoektothrixform; Kultur: Trichophyton gypseum asteroides. Von der Kultur wird im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen auf Kinder überimpft, doch zunächst erfolglos.

3. V. Neuerliche Überimpfung von Kulturbröckeln, die zwischen Schmirgelpapier verrieben waren, auf je eine kronengroße Stelle der rechten vorderen Scheitelgegend eines 8jährigen Knaben und unterhalb des linken Schlüsselbeins eines 12jährigen Mädchens, seiner Schwester, die mit Mikrosporie des Kopfes bei uns in Behandlung standen.

10. V. Bei dem Knaben und Mädchen an der Impfstelle Rötung und Schwellung der Haut sowie Bildung zahlreicher stecknadelkopfgroßer Pustelchen. Pilzbefunde in den Pusteldecken der Randpartien: positiv; zahlreiche gerade und gewellt verlaufende, zum Teil verzweigte und septierte Pilzfäden.

13. V. Beim Knaben in den Haaren und in den Wurzelscheiden zahlreiche sporulierende Mycelfäden und Gonidienhaufen.

17. V. Die vor der Impfung negative Lokalreaktion auf Trich. Hoechst 1 : 50,0 war bei beiden Kindern eine Woche nach der Impfung mittelstark positiv. Kultur aus Haaren und Schuppen vom Knaben und Mädchen ließ den überimpften Pilz (Trich. gypseum asteroides) reinzüchten. — Trotz täglicher Inspektion des Stammes konnte keine Andeutung von Lichen trichophyticus wahrgenommen werden. Da die Lokalbehandlung der Mikrosporie aus äußeren Gründen nicht länger verschoben werden konnte, mußte auf Verfolgung der weiteren Entwicklung des Herdes (ob Kerionbildung und evtl. Auftreten eines Lichen trichophyticus) verzichtet werden.

Unser Patient hat im Anschluß an eine von Kälbern davongetragene Trichophytieerkrankung des Bartes und Kopfes mit Kerionbildung ein lichenoides Trichophytid akquiriert. Die tiefgreifende Entzündung am Herd, das Entstehen des Lichens im Anschluß an intracutane Trichophytininjektionen, die neben lebhafter Lokal- und Allgemeinreaktion auch eine starke Herdreaktion hervorriefen, läßt auch hier eine auf dem Blutweg erfolgte Verschleppung von Pilzmaterial aus den tiefen Partien der aufgelockerten Krankheitsherde in andere Hautpartien vermuten. Allerdings ist nach den obenerwähnten Erfahrungen Blochs mit intravenösen Trichophytininjektionen bei abgeheilten Trichophytiden ein gewisser Einfluß des Pilztoxins allein auf das Zustandekommen des Lichens bei unserem Patienten nicht von der Hand zu weisen. Während Kister und Delbanco aus den Krankheitsherden armer Leute, die mit Kälbern und Rindern zu tun



hatten, häufig einen eigenen Pilz, das Trichophyton faviforme album, züchten konnten, der den gebräuchlichen Mitteln gegenüber viel widerstandsfähiger ist als andere Trichophytinstämme, konnten wir nur das bei uns auch sonst recht verbreitete Trich. gypseum asteroides bei dem Patienten feststellen. Es mußte somit die zunächst gehegte Vermutung fallen, daß wir es hier mit einem Pilz von besonderer Art und Virulenz zu tun haben und das Krankheitsbild sowie sein Verlauf mehr der Immunitätsreaktion des Organismus sowie der individuellen Disposition zugeschrieben werden. Denn auch die mit dem Stamm geimpften Kinder zeigten zum Teil keinerlei Erscheinungen, zum Teil nur einen milden Krankheitsverlauf, wenigstens soweit wir ihn verfolgen konnten, alles Momente, die gegen eine hohe Virulenz des Pilzerregers sprechen.

Chable hat bei einer der seltenen Kerionformen von Mikrosporie hervorgerufen durch das auch kulturell nachgewiesene Mikrosporon Audouini ein lichenoides Exanthem ganz analog dem Lichen trichophyticus beobachtet, wobei gleichzeitig eine starke Trichophytieallergie vorhanden war. Daß Mikrosporonpilze die biologischen Reaktionen mit den Trichophytonpilzen gemeinsam haben, geht schon aus den Untersuchungen von Truffi, Kusunoki, Pecori u. a. sowie unseren eigenen Erfahrungen mit der diagnostischen Trichophytinreaktion hervor. In den Lichenknötchen konnten auch im Falle Chables keine Pilze nachgewiesen werden. Die Eruption erfolgte wie beim Lichen trichophyticus unter Fieber, Gelenkschmerzen, Erbrechen, die Knötchen sind stecknadelkopfgroß, disseminiert an Stamm und Extremitäten, zeigen zum Teil Hyperkeratose und Neigung zur Gruppierung. Außerdem ist unseres Wissens in der Literatur nur noch bei Guth ein Fall Pellizaris erwähnt mit einer durch Mikrosporon Audouini und einer von Fischer mit einer durch Mikr. depaup. bewirkten lichenartigen Eruption am Stamm. Da bei der betreffenden 10jährigen Patientin Pellizaris nur noch zwei kronengroße, glatte, breite, rote Ringe mit peripherer Schuppung an der unbehaarten Haut bestanden die neben den spärlich vorhandenen hellroten, stecknadelkopfgroßen, follikulär gruppierten Efflorescenzen gelegen waren, auch der Pilzbefund bei beiden Arten von Hautblüten leicht zu erbringen war, ist mehr an eine ektogene Infektion durch Inokulation zu denken. Da außerdem Frühreaktion und Immunität (gegen Trichophyton cerebriforme) fehlte, dürfte wohl hier eine im Wesen mit den gewöhnlichen Mikrosporieherden identische Krankheitsform vorliegen, welche nur lichenoid angeordnet war. Es kann daher der Fall auch kaum in Analogie mit Trichophytiden gezogen werden.

Wir hatten im September laufenden Jahres einen Knaben in Behandlung, bei dem eine dem Lichen trichophyticus analoge Eruption bei einer sonst typischen Mikrosporie durch Mikrosporon Audouini bedingt unter dem Zeichen einer Allgemeinerkrankung sich einstellte. Die Krankengeschichte ist auszugsweise wie folgt:

H. F., 8 Jahre, Schüler. 3. IX.—15. X.

Anamnese: Affektion besteht seit 2 Monaten, angeblich beim Friseur erworben.

St. präs.: Über den ganzen Kopf zerstreut zahlreiche Herde von Heller- bis 5-Kronengröße, in deren Bereich die Haut leicht rosarot verfärbt ist, die Haare 4—6 mm über dem Hautniveau abgebrochen und mit feinen grauweißen Schuppen aschenartig bestäubt sind. Die Haarstümpfe zeigen eine weiße Manschette, die sich



bei mikroskopischer Untersuchung in zahlreiche, kleine, runde bzw. polygonale um das Haar gelegene Gonidien auflöst. Die Kultur ergibt Mikrosporon Audouini.

Diagnose: Mikrosporie.

Decursus: Röntgenepilation, syst. Pinselung des Kopfes mit Jodtinktur. 11. IX. Temp. normal, Auftreten eines follikulär angeordneten, hellroten Knötchenausschlages vom Typus des Lichen trichophyticus an Stamm spez. dessen Seitenpartien, vorderer und hinterer Schweißrinne. Die Knötchen besitzen Stecknadelkopfgröße, sind teils einzeln, teils in Gruppen und Kreisen angeordnet und zeigen hier und da an der Kuppe kleine weiße Schüppchen; Pilzbefund: mikr. und kult. negativ.

12. IX. Temp. 37,4.

13. IX. Temp. 37,4. Exanthem unverändert, keine Drüsenschwellung, Mattigkeit.

14. IX. Temp. normal, Knötchenausschlag abblassend.

16. IX. Intracutan Trichophytin (Busson) und Trich. (Hoechst) (1 : 50,0) je 0,10.

17. IX. Lokal kronengroßer Hof samt hellergroßer, flacher, erythematöser Quaddel, das Exanthem ist etwas intensiver gerötet.

21. IX. unterhalb des rechten Schlüsselbeines 5 kronengroße Stelle mit einem Tropfen Trichophytin (Busson) konz. nach Moro eingerieben, links symmetrisch eine Kontrolle mit $^1/_4$ proz. Carbollösung und eine Stelle mit Mikorsporin (Busson) konz.

22. IX. Kontrolle negativ, rechts deutliche Mororeaktion. Entzündliche Rötung und Schwellung der Lichenknötchen und Haut in der Gegend der Einreibung. Das übrige Exanthem etwas abgeklungen.

29. IX. Wiederholung des Moro mit gleichem Resultat.

10. X. Das Exanthem ist fast geschwunden, nur noch leichte Abschilferung und Rötung der Haut an Stelle der Knötcheneruption. Intracutane Injektionen mit Trichophytin (Busson) konz. und in Verdünnungen 1 : 50,0—1 : 10,0 ergaben ein durchwegs negatives Resultat.

Ziehen wir aus unserem Falle das Resumée, so konnten wir einen dem Lichen trichophyticus analogen „Lichen mikrosporicus", wie wir ihn nennen wollen, in einem Falle von oberflächlicher Mikrosporie beobachten. Es ist allerdings recht merkwürdig, daß dies bei einer oberflächlichen Erkrankung vorliegt, und wir sahen uns im ersten Moment geneigt, das „Mikrosporid" auf eine ektogene Aussaat von Pilzelementen von den Primärläsionen zurückzuführen. Indes konnten wir trotz mehrfacher genauester Nachforschung, in den Knötchen sowie auf der umgebenden Haut, Pilze weder mikroskopisch noch kulturell nachweisen. Zudem bestand, im Gegensatz zu Guths atypischer Mikrosporielokalisation und fehlender Immunitätsreaktion, bei uns eine typische Mikrosporie des behaarten Kopfes und war die Vaccination mit dem aus Stämmen von tiefer Trichophytie hergestellten Bussonschen Trichophytin deutlich positiv (Lokal- und Herdreaktion). Den negativen Ausfall der intracutanen Mikrosporininjektionen führen wir auf andere Momente zurück, auf die wir noch im Lauf der Arbeit zurückkommen wollen. Die erhöhte Temperatur während des Bestandes des Exanthems neben der vorhandenen allergischen Reaktion gegen artverwandte Vaccine läßt vermuten, daß auch hier eine Allgemeininfektion mit Mikrosporon vorlag, die wir in Analogie zu der Bezeichnung Sutters

für die Trichophytonallgemeininfektion samt dem Fall Chables und Fischers als „Mikrosporose" bezeichnen möchten. Da der primäre Erkrankungsherd wenigstens klinisch als oberflächliche Form aufzufassen ist, wobei allerdings bemerkt werden soll, daß die allergische Reaktion ein positives, mehr für einen tiefen Prozeß sprechendes Resultat ergab, wäre vielleicht eher an eine Verschleppung von Toxinen als wie der Erreger selbst zu denken.

Der negative Ausfall der allergischen Reaktion mit dem der Mikrosporie nahestehenden Pilztoxin (Mikrosporin) fordert noch nähere Aufklärung.

Wir hatten Herrn Doz. Busson ersucht, uns aus Stämmen von Mikrosporon Audouini früherer Epidemien nach Art seines Trichophytins ein Mikrosporin herzustellen, welchem Ansinnen Genannter in entgegenkommendster Weise gerecht wurde. Mit diesem Mikrosporin impften wir nun 10 Patienten mit Mikrosporie, die in den letzten Monaten der Klinik zugegangen waren, und zwar sowohl cutan als intracutan konzentriert und in Verdünnungen (1 : 50,0—1 : 5,0) ganz wie beim Trichophytin. Wir konnten indes bei keinem der Fälle auch nur eine Andeutung von Lokalreaktion wahrnehmen. Da bei der Erzeugung nur Stämme rein oberflächlicher Mikrosporie zur Verwedung kamen und bei der Entstehung einer genügenden Allergie neben der Reaktionsweise des Individuums sicher die Virulenz und Art des Erregers eine Rolle spielt, ist dieses Ergebnis nicht erstaunlich.

Diese Feststellung berechtigt, der negativen Mikrosporinreaktion bei unserem Lichen mikrosporicus jegliche Bedeutung abzusprechen. Denn sind negative Fälle überhaupt schon mit Vorsicht verwertbar, so kann bei diesen Fragen nur ein wirklich erprobtes Präparat, über das wir aber derzeit nicht verfügen, herangezogen werden.

Wenn auch die Zahl der mykotischen Allgemeinerkrankungen trotz des epidemischen Auftretens der Trichophytie in den letzten Jahren bei uns zweifelsohne hinter der in anderen Ländern weit zurückbleibt, so konnten wir doch, wie aus der vorangegangenen Zusammenstellung ersichtlich ist, verschiedene Arten von mykotischer Allgemeinerkrankung teils durch Trichophyton, teils durch Mikrosporon hervorgerufen, beobachten. Auf welche Weise diese zustande kamen, ob bei vorhandener Hautallergie Pilzelemente selbst oder nur ihre Antigene verschleppt werden, diese Frage zu klären, ist auch uns nicht möglich. Unsere Meinung, wenn auch nicht beweisbar, geht dahin, daß beide Möglichkeiten, ja vielleicht sogar auch die, daß in einem Falle Pilze und Toxine gleichzeitig eine Rolle spielen, vorhanden sein können. Über diese heute noch als ungeklärt zu bezeichnende Erwägung hinaus ergeben sich aber in klinischer Richtung tatsächlich Fortschritte. Die lokalen mykotischen Prozesse können zu Allgemeinerkrankungen unter bestimmten Umständen führen, ob sie nun durch Trichophyton- oder Mikrosporonstämme bedingt sind. In das so mannigfaltige Bild

der mykotischen Allgemeinerkrankung läßt sich heute schon eine bestimmte Einteilung bringen: 1. Die exanthematöse Form, meist von scarlatinösem Typus (Sutter). 2. Die ekzematöse als Lichen trichophyticus (Jadassohn, Bloch, Guth u. a.), als vesikulöse und pustulöse Form (Bloch) auftretend. 3. Die rheumatoide Gruppe einerseits als nodöses Trichophytid (Guth, Pulvermacher, Bruusgard), andererseits unter dem Bild eines Erythema exsudativum multiforme (Bloch) beschrieben. All diese Hauterscheinungen stellen aber nur den klinisch sichtbaren Ausdruck einer mykotischen Allgemeinerkrankung vor. Berücksichtigt man aber, daß nicht gar so selten bei schwerer Trichophytie, vielfach erst im Anschluß an Vaccination, Allgemeinsymptome auftreten, die mit der Bezeichnung Allgemeinreaktion zusammengefaßt werden (Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen, Abgeschlagenheit), dürfte es wohl berechtigt sein, neben den vom dermatologischen Standpunkt aus aufgestellten Allgemeinerkrankungen noch an eine weitere Form zu denken, bei welcher der Gesamtorganismus zwar in Mitleidenschaft gezogen ist, dies aber nicht im Hautorgan zum Ausdruck kommt: eine Form frust der mykotischen Allgemeininfektion.

Die Berechtigung für die Aufstellung aller dieser klinischen Bilder und auch für die Annahme der letzten Form liegt vorwiegend in der Kenntnis der tuberkulösen Erkrankungen, die ja weitgehende Ähnlichkeit mit den Trichophytosen zeigen.

Literatur.

[1]) Arzt und Fuhs, Dermatol. Zeitschr. **32**, 91. 1921. — [2]) Bloch, Arch. f. Dermatol., **129**, 134. 1921; Ann. de Derm., **2**, 1 u. 55. 1921. — [3]) Blumenthal und Haupt, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 37. — [4]) Du Bois, Korrespbl. f. Schweizer Ärzte **39**. 1917. — [5]) Bruusgard, Zentralbl. f. Hautkr., **1**, 315. 1921. — [6]) Campana, zit. nach Guth. — [7]) Chable, Dermatol. Zeitschr., **24**, 20. 1917. — [8]) Delbanco u. Kister, Arch. f. Dermatol., **130**, 1921. — [9]) Fischer, Ref. Dermatol. Zeitschr. **28**, 112. 1920; und Berl. klin. Wochenschr., 1919, Nr. 42. — [10]) Guth, Arch. f. Dermatol., **118**, 856. 1913. — [11]) Hanawa, Dermatol. Wochenschr., **57**, 939. 1913. — [12]) Herxheimer u. Köster, Dermatol. Zeitschr., **21**, 569. 1914. — [13]) Jadassohn, Berl. klin. Wochenschr., 1918, Nr. 21. — [14]) Kusunoki, Arch. f. Dermatol., **114**, 1. 1912. — [15]) Lewandowsky, Arch. f. Dermatol., **121**, 531. 1915. — [16]) Majocchi, zit. nach Guth. — [17]) Miescher, zit. bei Sutter, Arch. f. Dermatol., **127**, 759. 1919. — [18]) Pecori, Sulla immunità nella tricofizià. Roma 1914. — [19]) Pecus, zit. in Sabourand, les teignes, 1910, Paris. — [20]) Pellizari, zit. nach Guth. — [21]) Pulvermacher, Dermatol. Zeitschr., **27**. 1919. — [22]) Rasch, Brit. Journ. of Dermatol. 1916, Nr. 1—3. — [23]) Riehl, Wien. klin. Wochenschr., 1920, Nr. 21. — [24]) Saeves, Arch. f. Dermatol., **121**, 161. 1916. — [25]) Stein, Die Fadenpilzerkrankungen des Menschen. Lehmanns med. Atlant **12**. 1914; Wien. klin. Wochenschr., 1920, Nr. 37. — [26]) Sutter, Arch. f. Dermatol., **127**, 735. 1919; Dermatol. Zeitschr., **24**, 65. 1917. — [27]) Truffi, Ricerche sulla Tricofitina 1904.



Der Chilblainlupus (Hutchinson), seine Pathogenese, Histologie und Therapie.

Von

Dr. Friedrich Fischl,
Assistent.

(Aus der II. Dermatologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Wien. [Vorstand: Prof. Dr. S. Ehrmann].)

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. August 1921.)

Während früher die Krankheitsbilder des Chilblainlupus und des Lupus pernio als identisch oder doch ineinander übergehend angesehen wurden, ist seit Ehrmanns Arbeit über diesen Gegenstand im Jahre 1890 eine Trennung der genannten klinischen Erscheinungsformen pathologischer Zustände von den meisten Autoren, die sich mit dem Gegenstande beschäftigen (Lewandowsky, Zieler u. a.), vorgenommen worden. Immerhin scheint diese Frage bis zum heutigen Tage noch nicht für alle Autoren entschieden zu sein, sagt doch Jadassohn in dem von ihm 1913 herausgegebenen Grundriß der Dermatologie Dariers: „Die Identität des Lupus pernio und des Chilblainlupus wird noch bestritten."

Über das Thema Lupus pernio sind zahlreiche Arbeiten — ich erwähne nur die Veröffentlichungen von Zieler, Kreibich, Bloch, Licharew, Schrampf, Schaumann, Kühlmann und in der letzten Zeit Muschter — erschienen, seine ätiologische, histologische und klinische Stellung wurde vielfach erörtert. So rechnet Jadassohn den Lupus pernio in die Gruppe der Tuberkulide, die anderen, früher erwähnten Autoren bestreiten den Zusammenhang mit der Tuberkulose, und zwar deshalb, weil durch die bisherigen biologischen und histologischen Untersuchungsmethoden (Tuberkulinreaktion, Tierversuch, Tuberkelbacillennachweis) der Beweis für die tuberkulöse Natur des Leidens nicht erbracht wurde. So hielt Zieler den Lupus pernio für ein selbständiges chronisches infektiöses Granulom, Kreibich sieht in ihm eine Sternbergsche Lymphogranulomatose, wenn auch der histologische Befund dagegen spricht; Klingmüller schließt sich dem an, indem er den Lupus pernio den übrigen Formen der gewissen oder vermuteten Hauttuberkulose anreiht, „während allerdings dessen nahe Verwandtschaft mit dem Lupus tumidus zugegeben werden muß und in der Bezeichnung Lupus pernio ihren Ausdruck finden mag". Lewandowsky schließt sich keinem der genannten Autoren an, sondern nimmt einen vermittelnden Standpunkt insofern ein, als er die Ansicht ausspricht, daß außer der Tuberkulose, die in den Jadassohnschen Fällen außer Zweifel stehe, auch andere Erreger, die mit den bisherigen diagnostischen Methoden nicht nachgewiesen werden können, in Betracht kommen und das Bild des Lupus pernio hervorrufen.

Das Krankheitsbild des Lupus pernio wurde zuerst 1884 von Besnier aufgestellt, dann von Tenneson genauer präzisiert. Der Symptomenkomplex kann auch heute noch nicht als fest umschrieben gelten. Charakteristisch für den Lupus pernio sind nicht sehr scharf begrenzte Herde von bläulichroter, dunkelblauer



oder auch violetter Farbe, deren Hauptlokalisation die Nase und die Wangen, Augenlider, Ohren, Hände, Füße, seltener Arme, Beine und die Glutäalgegend sind. Die Hautoberfläche über den genannten Bildungen ist glatt, etwas gespannt, manchmal glänzend, von polsterähnlicher Beschaffenheit. Bei der Palpation findet man derbe, plattenartige Infiltrate. Außerdem kommen tumorähnliche Bildungen vor. Auf Glasdruck zeigt sich ein graugelber Farbenton. manchmal sieht man deutliche Lupusknötchen oder feingelbliche Stippchen, Nekrosen wurden nur von Lewandowsky beobachtet. Lokalisation und Ähnlichkeit mit Pernionen in Farbe und Form der Infiltrate gaben der Erkrankung den Namen Frostbeulenlupus. Fest umschrieben — wie oben erwähnt — ist das Krankheitsbild in der Literatur nicht, denn es werden Übergänge zum Lupus vulgaris, andererseits dagegen oft Ähnlichkeit mit tiefen Tuberkulidformen, dem Erythema induratum Bazin und den Sarkoiden (Boeck und Darier) angenommen.

Ganz verschieden davon ist das klinische Bild des Chilblainlupus. Die Fingerenden sind polsterartig, zuweilen trommelschlägelartig aufgetrieben, bläulichlivid verfärbt, zuweilen ödematös (Akroasphyxie). Stellenweise in ziemlich scharf umschriebenen Arealen finden sich derb infiltrierte, leicht schuppende, psoriasisähnliche Partien mit etwa hanfkorn- bis linsengroßen, im Zentrum nekrotischen Knötchen, die mit scheibenartig vertieften, bläulichen Narben abheilen. Im Gesicht findet sich häufig ein Lupus erythematosus der Nase, Wangen und Ohrmuscheln mit Schwellung und bläulichrötlichem Farbenton sowie wechselnder Hyperkeratose. Nicht immer ist das Bild vollständig, oft finden sich nur die beschriebenen schuppenden, infiltrierten Plaques, die mit im Zentrum nekrotischen Knötchen besetzt und untermischt sind, auf der asphyktischen Haut der Extremitäten, insbesondere der Hände. Unter Akroasphyxie verstehen wir bekanntlich eine chronische passive Hyperämie der Extremitäten, vielleicht durch einen Spasmus der Venen bedingt, dessen tatsächliches Vorhandensein jedoch noch nicht nachgewiesen wurde, wahrscheinlich aber durch eine Veränderung ihrer Wände sowie eine Verminderung der arteriellen Spannung mit Verlangsamung des Blutstromes hervorgerufen wurde. Neben Herz- und Lungenleiden, Kachexie können andauernde nervöse Störungen, Unterernährung und Intoxikation dieses Bild verursachen, besonders häufig aber sind es skrofulöse Individuen, die hiervon befallen werden. Auf diesem Terrain stellen sich mit Vorliebe Frostbeulen, Tuberkulide, Angiokeratome, artefizielle Dermatitiden und Pyodermien ein.

Die Ansichten über die Pathogenese dieses nicht allzu seltenen Krankheitsbildes sind sehr verschieden. Während Ehrmann die Vermutung ausspricht, daß der Chilblainlupus zweifellos mit Tuberkulose innerer Organe zusammenhänge und ihn als acneiformes Tuberkulid auf der Basis eines Lupus erythematosus anspricht, obwohl der histologische Bau seiner Fälle bis auf die nekrotischen Stellen absolut unspezifisch ist, reiht ihn Jadassohn dem Lupus erythematosus ein, einem Krankheitsbild, dessen tuberkulöse Ätiologie ja nach seiner Ansicht nur in seltenen Fällen wahrscheinlich ist. Aufgabe dieser Arbeit soll es nun sein, an der Hand von 5 gut beobachteten und genau untersuchten Fällen der Abteilung Ehrmann die spezifisch tuberkulösen Befunde der inneren Organe und anderer tuberkulöser Hauterscheinungen zu registrieren sowie das von Ehrmann als erstem entworfene histologische Bild auf Grund unserer Untersuchungen zu ergänzen. Zunächst mögen in Kürze die Krankengeschichten wiedergegeben werden.

Fall 1. Rosa F., Prot.-Nr. 107/1919 (siehe Abb. 1). 30 Jahre alt. Aufnahme 9. IV. 1919.

Anamnese: Mutter an einer Lungenkrankheit gestorben. Vor 7 Jahren war Pat. wegen eines Augenleidens, das mit sehr großer Lichtscheu und Brennen



einherging, im Spital, sonst angeblich stets gesund. Die Hauterkrankung besteht seit ca. 3 Jahren, ohne behandelt worden zu sein. Kein Abortus. Menses regelmäßig.

Lungenbefund: Klinisch findet sich eine suspekte rechte Lungenspitze. Röntgenologisch normaler Lungenbefund. Keine Vergrößerung der Drüsen. Pirquet positiv. Moro auf normaler Haut ebenfalls positiv, schwach positiv im Bereiche eines Krankheitsherdes der Handrücken, auf 0,01 mg Alttuberkulin 37,8° Abendtemperatur.



Abb. 1.

Status dermatologicus: Die Nasenspitze ist im ganzen geschwollen, livid verfärbt, in dieser diffusen Schwellung sieht man mehrere, mehr als hellerstückgroße, hellrot gefärbte, ziemlich deutlich abgegrenzte Infiltrate, deren Randpartien mehr infiltriert sind, das Zentrum dieser Infiltrate zeigt Atrophie, ist mehr livid verfärbt und mit kleinen Schüppchen bedeckt, die vielfach follikuläre Hornpfröpfe darstellen. — An der rechten Wange unterhalb des Jochbogens, in bogenförmiger Anordnung drei veränderte Hautstellen, die durch livid verfärbte Haut voneinander getrennt sind. Die oberste zweihellerstückgroß, hellrot gefärbt, mit deutlich erhabeneren Randpartien, das Zentrum der ganzen Efflorescenz etwas eingesunken und mit ganz feinen Schüppchen bedeckt. Weiter sieht man einzelne erweiterte Follikelmündungen, in der Peripherie eine Teleangiektasie. Die darunter gelegene Efflorescenz ist einhellerstückgroß, deutlich gegen die Umgebung begrenzt, hellrot verfärbt, mit deutlich erhabenen Randpartien; im Zentrum des ganzen Infiltrates finden sich deutliche Atrophien, in denen erweiterte Follikelmündungen auffallen. An der linken Wange eine zweikronenstückgroße veränderte Hautstelle, die über die normale Haut leicht prominiert und aus Konfluenz kleiner Infiltrate hervorgegangen ist; ihr peripherer Anteil ist von roter Farbe. Zeigt zahlreiche Teleangiektasien. Ihr Zentrum liegt tiefer als die Peripherie und weist deutliche Atrophie und viele erweiterte Follikelmündungen auf; Schuppung fehlt. — Auf beiden Ohren findet man vorwiegend die Haut längs der Ohrmuschelränder

mit braungefärbten, auf der Unterlage von blauroter Farbe recht festhaftenden Schuppen bedeckt, neben Stellen deutlicher Infiltration Atrophie und Teleangiektasien. Die Haut der dorsalen Partie ist stark gefältelt. — Die beiden Hände zeigen neben ausgeprägter Akroasphyxie und pernioähnlichen Bildungen Hautveränderungen, welche vorwiegend auf den Grundphalangen, der Haut der Metakarpophalangealgelenke und peripher davon lokalisiert sind, auch an der ulnaren Kante der Hand befinden sich verschiedenartige Efflorescenzen. Diese bestehen aus erbsengroßen im Zentrum gedellten Knötchen und zwanzighellerstückgroßen deutlich prominierenden, blaßgrau gefärbten Infiltraten im Verhältnis zur Umgebung leicht resistenten Flächen, die im Zentrum ein wenig eingesunken sind; die Hautfelderung ist normal, über diesen Efflorescenzen an manchen Stellen feinste, an der Unterlage fest haftende Schuppung. Auf der linken Hand sieht man in der Mitte der kleinen Knötchen noch deutliche Borkenbildung, sonst zeigen die Infiltrate deutliche Atrophie im Zentrum.

Diagnose: Chilblainlupus der Nase, Wangen und Hände.

11. IV. Morosalbe. Auftreten von deutlichen, hellroten, zum Teil pustulösen, zum Teil papulösen Efflorescenzen an der mit Salbe bestrichenen Haut des Unterbauches.

13. IV. Auftreten zahlreicher, über mohnkorngroßer, akut entzündlicher Knötchen.

16. IV. Morosalbe an der rechten Hand auf einem Krankheitsherd.

17. IV. Deutliche Rötung und Elevation nebst Knötchenbildung im Herde.

18. IV. 0,001 mg Alttuberkulin, subcutan.

19. IV. Keine Reaktion.

21. IV. 0,01 mg Alttuberkulin. Abendtemperatur 37,8°.

Vom 29. IV. bis 19. V. Injektionen von Alttuberkulin, angefangen von 0,00002 g Alttuberkulin bis 0,01 mg Alttuberkulin.

20. IV. Sämtliche Herde abgeheilt.

24. V. Geheilt entlassen.

Fall 2. Julie G., Prot.-Nr. 159/1919. 27 Jahre alt. Aufnahme 22. V. 1919.

Anamnese: Vater der Pat. lebt und ist gesund. Mutter starb vor 9 Jahren an einem Lungenleiden. Von den Geschwistern der Pat. starb je eines im Alter von 6 und 3 Jahren an Gehirnhautentzündung, eine Schwester im 14. Lebensjahr infolge eines Bluthustens. Ein Bruder der Pat. lebt und ist gesund, eine Schwester ist seit 4 Jahren lungenleidend. Die Kranke selbst war das zweite Kind. Mit 19 Jahren Eintritt der Menses. Kinderkrankheiten oder sonstige Krankheiten negiert. Die jetzige Affektion an den Händen trat vor 7 Jahren auf, ziemlich stationär seither, nur in der kalten Jahreszeit oft Verschlimmerung. An den Füßen begann das Leiden vor 16 Monaten, auch dieses ist ziemlich stationär.

Lungenbefund: Klinisch und röntgenologisch normal. Pirquet- und Mororeaktion (an normaler Haut und an den infiltrierten Plaques an den Fingerrücken) positiv. Auf 0,05 mg Alttuberkulin Temperatursteigerung bis 38,1°.

Status dermatologicus: An der Haut der Dorsalseite der Hände und Finger, und zwar etwa über dem Metakarpophalangealgelenk beginnend, zeigen sich verschieden große, hirsekorn- bis linsengroße, teils flachere, teils etwas prominentere, livid gefärbte, rundliche bis polygonale, papulöse Efflorescenzen, die — namentlich bei den größeren ist dies deutlich erkennbar — zentral eine mehr oder weniger tiefe, hier und da ein kleines, weißliches, ziemlich festhaftendes Schüppchen aufweisende, bläuliche Delle erkennen lassen. Diese Efflorescenzen sind teils einzeln angeordnet und unregelmäßig verstreut, teils aber treten sie zu einzelnen, rundlichen Gruppen zusammen, die dann peripher von den Efflorescenzen einen ziemlich breiten, deutlich mehr oder minder blauroten Rand auf-



weisen, während die zentral gelegenen Hautpartien etwas eingesunken erscheinen, blaurot gefärbt sind und das Hautrelief deutlicher hervortreten lassen. An den Unterschenkeln sieht man an der Beugeinnen- und -außenfläche, in geringerer Anzahl auch auf der Streckfläche zahlreiche, verschieden große, ziemlich derbe, tiefgelegene Knoten, über welchen die Haut nur ganz wenig prominiert und deutlich livid verfärbt ist.

24. V. Mororeaktion positiv.

Vom 24. V. bis 5. VIII. Alttuberkulinbehandlung von 0,001 mg bis 0,06 g. Temperatur 37,2—38,3°. An einzelnen Efflorescenzen lassen sich deutlich braun verfärbte nekrotische Partien erkennen.

1. VII. Deutlicher Rückgang der Krankheitserscheinungen.

5. VIII. Die Erscheinungen an den Händen vollständig geschwunden, die tiefen Knoten an den Beinen fast ganz zurückgegangen. Geheilt entlassen.

Fall 3. Anna N., Prot.-Nr. 220/1920. 59 Jahre alt. Aufnahme 30. III. 1920.

Anamnese: Familienanamnese belanglos. Pat. behauptet, immer gesund gewesen zu sein. Vor 4 Monaten hatte sie Unterschenkelgeschwüre und stand damit bis vor 2 Monaten in ambulatorischer Behandlung unserer Abteilung. Seit 2 Monaten beobachtete sie eine Schwellung und Vergrößerung beider Hände, die früher angeblich keinerlei Veränderungen aufgewiesen hatten.

Lungenbefund: Röntgenologisch: Außer Emphysem ohne Befund. Klinisch: Rechtsseitige Apicitis, außerdem eine trockene Bronchitis, vorwiegend im Bereiche des linken Unterlappens. Auf 0,001 mg Alttuberkulin (8. IV.) Temperatur 4 Uhr nachmittags 38,5. Moro am Bauch und an den Krankheitsherden stark positiv, Pirquet am Arm stark positiv.

Status dermatologicus: Die beiden Hände zeigen auf der Dorsalseite lividrote Verfärbung, stellenweise sind sie düsterrot, bis ins Livide übergehend, vorwiegend über den Phalangen lokalisiert. Die Haut auf den Handrücken ist leicht abhebbar, dünn und fein gefältelt, während sie auf den Fingern verdickt, schwer abhebbar ist und grobe Fältelung zeigt. Die Finger verdickt, polsterartig aufgetrieben, angeblich soll diese Plumpheit der Finger zum Teil vor der Hautaffektion bereits bestanden haben. Auf der oben beschriebenen pathologisch veränderten Haut, besonders an den lividrot verfärbten Stellen finden sich ca. zehnhellerstückgroße, jedoch mehr ovale, scharf, stellenweise besonders in den Interdigitalfalten polycyclisch begrenzte Stellen mit festhaftender, kleienförmiger, gelblichweißer Schuppenauflagerung und zahlreichen erweiterten Follikeln; an diesen Stellen fehlt die feinere Fältelung der Haut. Einige dieser mit Schuppen bedeckten Stellen zeigen in ihrer Mitte ca. erbsengroße, zum Teil konische, festhaftende, schwarzbraune Borken. Weiter finden sich auf der Dorsalseite der Finger hanfkorngroße, scharf begrenzte Knötchen, von denen einige ebenfalls zentrale Nekrose aufweisen. An den Stellen, wo die Nekrose zur Abstoßung gekommen ist, finden sich kleine, besonders scharf umschriebene, an der Peripherie livide Narben. Auf der linken Halsseite in der Gegend des Angulus mandibulae befindet sich ein über walnußgroßes, augenscheinlich aus mehreren Drüsen bestehendes, nach unten deutlich, nach oben unscharf begrenztes Drüsenpaket. Die Haut darüber ist verdünnt, rötlich und läßt sich nicht abheben. Hinter dem linken Sternocleidomastoideus, längs seines Verlaufes, befinden sich ca. 7—8 haselnuß- bis walnußgroße, schmerzlose, runde, gegen die Unterlage verschiebliche, nicht konfluierende, mit normaler Haut bedeckte Drüsen. Zwei ebensolche in der rechten Supraclaviculargegend. Etwas unterhalb der Mitte des linken Sternocleidomastoideus palpiert man eine ca. bohnengroße, livid verfärbte, derbe Hautpartie, die an ihrer Peripherie mit festhaftenden, weißen Schuppen, in ihrem Zentrum mit einer ca. erbsengroßen Borke bedeckt ist. (Es



bestand nach Angabe der Pat. hier ebenfalls eine Drüsengeschwulst, die vor 2 Monaten durchgebrochen ist.) Struma parenchymatosa von ca. Apfelgröße, die angeblich von frühester Jugend besteht.

Diagnose: Chilblainlupus, Lymphomata colli.

5. IV. Temperatur 36,7°.

8. IV. Excision am rechten kleinen Finger, am linken kleinen Finger und linken Mittelfinger.

9. IV. Mororeaktion am Ringfinger der rechten Hand (Krankheitsherd).

11. IV. Stark positive Reaktion.

16. IV. 0,001 mg Alttuberkulin. 4 Uhr nachmittags Temperatur 38,5°.

21. IV. Mororeaktion am Bauch.

23. IV. Stark positiv.

27. IV. Pirquet am Arm.

28. IV. Stark positiv.

10. V. Drüsenpunktion (Lymphom) an der linken Halsseite mit nachfolgender Jodoformeinspritzung.

11. V. Drüse am Hals kleiner, zeigt keine Fluktuation mehr, Jodjodkaliumschläge.

4. IV. Zustand an den Händen hat sich wesentlich gebessert, beide Hände zeigen einen lividen Farbenton, die Konfiguration der Finger der rechten Hand ist annähernd normal, die linke Hand noch etwas verdickt und zeigt noch einige Schuppenauflagerung. Subjektiv fühlt sich Pat. recht wohl und beschwerdefrei, da das Jucken, das früher bestanden hat, geschwunden ist.

28. IV. Schuppenauflagerungen auch an der linken Hand geschwunden, die Hände sind leicht livid verfärbt, fühlen sich nur etwas kühl an und zeigen keinerlei pathologische Veränderungen.

Vom 16. IV. bis 28. VI. Alttuberkulin von 0,001 mg bis 5 mg.

28. VI. Geheilt entlassen.

Fall 4. Sabine K., Prot.-Nr. 265/1920. 22 Jahre alt. Aufnahme 20. IV. 1920.

Anamnese: Eltern der Pat. leben und sind gesund. Ein Bruder der Pat. ist an Lungentuberkulose gestorben, die anderen Geschwister leiden an Husten, ein Knabe hat voriges Jahr an Bluthusten gelitten. Von Kinderkrankheiten kann sich Pat. nur an Masern erinnern. Sonstige Anamnese o. B. Vor 4 Jahren bekam Pat. an beiden Waden Knoten. Auf der Poliklinik wurde die Diagnose Erythema induratum Bazin gestellt. Die Behandlung bestand in heißen Umschlägen und Salbenapplikation. Mit Unterbrechungen setzte diese Therapie bis vor ungefähr 3 Wochen fort. Da sich der Zustand während des Winters verschlechtert hatte, suchte sie um diese Zeit die Poliklinik auf. Auf die verordnete Salbe verschlimmerte sich der Zustand angeblich stark, und sie kam daher in unsere Ambulanz, von wo sie ins Spital aufgenommen wurde.

Lungenbefund: Röntgenologisch o. B. Auch klinisch lassen sich keinerlei pathologische Veränderungen nachweisen. Auf 0,001 mg Alttuberkulin Temperatursteigerung abends auf 37,8°. Mororeaktion auf den erkrankten Partien der Hände stark positiv, am Bauch stark positiv. Pirquet am Arm positiv.

Status dermatologicus: Auf den Streckseiten der Phalangen der linken Hand ist die Haut von blauvioletter Farbe, polsterförmig aufgetrieben, leicht infiltriert. Hauptsächlich an den Interphalangealgelenken finden sich auf dieser lividen Verfärbung flache, scharf umschriebene Hautpartien, die eine an der Unterlage festhaftende Schuppung aufweisen. Follikelmündungen deutlich sichtbar. Zum Teil auf den genannten Partien, zum Teil auf den Phalangealgelenken sitzen hirsekorn- bis linsengroße, flachpapulöse Efflorescenzen, die ziemlich scharf begrenzt sind, einen noch livideren Farbenton als ihre Unterlage aufweisen und

an ihrer Kuppe als Zeichen der Nekrose eine grauschwarze, festsitzende Borke zeigen. Dort, wo diese papulösen Efflorescenzen abgeheilt sind, z. B. über dem Grundgelenk des kleinen Fingers sieht man scharf begrenzte, leicht schüsselförmig deprimierte Narben, die teils noch livid verfärbt sind, teils einen weißen, seidigen Glanz zeigen. Die rechte Hand bietet das gleiche Krankheitsbild wie die linke nur in weniger weit vorgeschrittenem Maße, indem wohl die lividen, polsterförmigen Auftreibungen und flachpapulösen Efflorescenzen sowie die schüsselförmigen Narben vorhanden sind, die flächenhaft angeordneten, graugelblichen, schuppenden Plaques mit den klaffenden Follikelmündungen aber fehlen. Auch über beiden Ellbogengelenken und an der linken Mamma finden sich die oben erwähnten flachpapulösen, lividen Efflorescenzen und die schüsselförmigen Narben. Auf beiden Gesäßbacken, lateral bis zur Crista ossis ilei hinaufreichend und in einzelnen Exemplaren über dem linken Oberschenkel sich bis zum Knie erstreckend, ferner über dem rechten Knie hier mit einer typischen Narbe dieselben papulösen Efflorescenzen und Narben. Auf dem linken Unterschenkel, medial am Knöchel beginnend und ca. eine Querhand nach aufwärts reichend und sich lateral bis zur Breite von ungefähr 5 cm verringernd findet sich ein bandförmiger Ring, der ziemlich scharf begrenzt ist, wo die Haut vom hellsten bis zum dunkelsten Lividrot verfärbt und stark infiltriert ist und eine leichte, gelbweiße, lamellöse Schuppung aufweist. Im Bereiche dieses Areales lassen sich einige, ganz flache Knoten vom ungefähren Querschnitt eines Zweikronenstückes palpatorisch nachweisen, die allmählich in der Tiefe konfluieren und durch deren Konfluenz diese Affektion zustande gekommen zu sein scheint. Am rechten Unterschenkel an der korrespondierenden Stelle wie links die gleiche Affektion nur in geringerem Ausmaße. An den distalen Teilen der beiden Fußrücken sowie an der Streckseite der Grundphalangen der Zehen wieder die oben beschriebenen papulo-nekrotischen Efflorescenzen.

Diagnose: Chilblainlupus. Erythema induratum Bazin. Papulo-nekrotische Tuberkulide.

24. IV. 10 Uhr morgens Alttuberkulinreaktion mit 0,001 mg.

25. IV. Temperatur gestern abends 37,8°.

29. IV. Excision einer psoriasiformen Plaque mit zentraler papulo-nekrotischer Efflorescenz zwecks histologischer Untersuchung.

1. V. Mororeaktion im Krankheitsherd stark positiv (Grundphalange an der linken Hand).

4. V. Pirquet positiv.

7. V. Am linken Handrücken finden sich neue, weißlich-kleiige Schuppenauflagerungen, die auf der Unterlage festhaften. Die Efflorescenzen auf der Dorsalseite der Phalangen dieser Hand zeigen eine leichte Exacerbation.

10. V. Prozeß in Abheilung.

12. V. Die kleienförmigen Schuppenauflagerungen am linken Handrücken geschwunden. Ebenso die früher bestandene leichte Exacerbation auf der Dorsalseite der Phalangen.

28. V. Der Zustand der Hände hat sich wesentlich gebessert. Sie zeigen nur noch eine leicht polsterartige Auftreibung der livid verfärbten Haut und einzelne, noch stärker lividrot verfärbte Fleckchen. Schuppung ist keine mehr vorhanden. Die Hände fühlen sich kalt an.

4. VI. Nach der letzten Alttuberkulininjektion am 30. V. (0,3 mg) hatte die Pat. eine lokale und Allgemeinreaktion. Temperatur 37,6°. Excisionswunden abgeheilt.

18. VI. Hände und Finger zeigen normale Konfiguration. Die Schwellung derselben ist geschwunden, desgleichen die psoriasiformen Plaques. Die Knötchen,



zum Teil auch die schlüsselförmigen Narben ausgeglichen. Es bleibt nur noch eine leicht livide Verfärbung derselben. Die Hände fühlen sich kalt an. Auf den Gesäßbacken sind die knötchenförmigen Tuberkulide abgeheilt und daselbst als Reste derselben nur braunpigmentierte Fleckchen sowie vereinzelte, bräunliche, schuppenförmige, leicht eingesunkene Narben vorhanden. Als Reste des Erythema induratum Bazin, das mit Röntgen bestrahlt wurde (7 H., 2 mm Filter), sieht man das im Status erwähnte Querband von dunkelbrauner Farbe. Pat. wird geheilt auf eigenem Wunsch entlassen.

Vom 24. IV. bis 18. VI. 0,001 mg bis 2 mg Alttuberkulin ambulatorisch.

Fall 5. Johanna R., Prot.-Nr. 5052/1921. 42 Jahre alt. Aufnahme 11. II. 1921.

Anamnese: Vater und Mutter der Pat. an Schlaganfall gestorben, ersterer im Alter von 32, letztere im Alter von 66 Jahren. Mann der Pat. im 50. Lebensjahre an Carcinom verschieden. Sie selbst gibt an, bis auf einen in ihrer frühesten Jugend durchgemachten Lungenspitzenkatarrh und eine vor einem Jahre überstandene Grippe stets gesund gewesen zu sein. Seit der letztgenannten Erkrankung fühlt sich Pat. nicht wohl und soll nach ihrer Angabe seit Dezember 1920 eine Hautaffektion an den Unterschenkeln haben; dagegen gibt sie an, schon seit Jahren Frostbeulen an den Händen zu bemerken. Zwei Partus, beide Kinder leben und sind bis auf Husten gesund. Kein Abortus. Pat. gibt an, seit 2 Monaten „Wimmerln" an Armen und Beinen sowie auf den angeblichen Frostbeulen zu bemerken, zu denen später Schuppung kam. Sie sucht deswegen das Spital auf.

Lungenbefund: Links rückwärts die respiratorische Verschieblichkeit herabgesetzt. Über der linken Spitze zahlreiche trockene Rasselgeräusche im Inspirium. Exspirium verschärft. Diagnose: Peribronchitis tuberculosa. Röntgenologisch o. B. Mororeaktion am Abdomen sowie lokale Mororeaktion auf den frostbeulenähnlichen Herden der Fingerrücken positiv, ebenso mit Bovo-Tuberculol im gesunden und kranken Gewebe. Alttuberkulininjektion 0,002 mg positiv. Temperatur 38,2°.

Laryngologischer Befund (Klinik Hajek): Der linke Aryknorpel fixiert. Stimmband etwas außerhalb der Medianebene gespannt und unverändert. Die beiden aryepiglottischen Falten geschwollen, ebenso das linke Taschenband. An der Larynxhinterwand ein kleines Infiltrat. Keine Erosion oder Granulation. Diagnose: Tuberkulöses Infiltrat mit Fixation des linken Aryknorpels und linken Stimmbandes.

Status dermatologicus: An den Streckseiten der Finger beider Hände links die Dorsalfläche des zweiten und dritten Fingers bis zu den Grundphalangen, am Daumen nur den distalen Teil der Grundphalange einnehmend, dunkelblauviolette Flächen; rechts reichen diese Flächen nur bis zum distalen Ende der Grundphalangen. Die genannten Partien sind deutlich erhaben, von der Umgebung gut abgrenzbar. Sie fühlen sich konsistenter an und sind mit bräunlicher, fast comedonenähnlichen Pfröpfen besetzt. Diese Pfröpfe lassen sich nur schwer herausheben, nach Entfernung derselben bleiben hirsekorngroße Grübchen zurück. Überdies sind in diesen veränderten Hautpartien hirsekorn- bis kleinerbsengroße Knötchen eingestreut, welche bläulichviolette Farbe sowie in der Mitte eine deutliche Dellung zeigen, teils aber nekrotisch sind. An den erkrankten Hautpartien bemerkt man überdies deutlich festhaftende Schuppenauflagerungen, die dunkelblaue Verfärbung erstreckt sich auch auf die Beugefläche der Finger der rechten Hand (2., 4. und 5); diese Stellen fühlen sich ebenfalls derber an und sind mit comedonenähnlichen, festhaftenden Pfröpfen besetzt und tragen Schuppenauflagerungen. An den Fingergelenken vereinzelte, rissige und mit Krusten bedeckte Stellen. Am linken Handrücken entsprechend dem Metacarpus I eine lineare, ungefähr 4 cm lange und $^3/_4$ cm breite, flächenhafte Hautveränderung



von braunvioletter Farbe, in welche flache Knötchen von ungefähr Linsengröße eingesprengt erscheinen. An den beiden Volae manus leichte Schuppung und einzelne variolähnliche Narben. An der Streckseite des linken Ellbogens bestehen vereinzelte bis kleinerbsengroße, blauviolette Knötchen, die in ihrer Mitte teils eine gelbliche Kruste tragen, teils gedellt sind. An den Streckflächen beider Unterschenkel und Füße disseminierte, papulo-nekrotische Tuberkulide vom bereits beschriebenen Aussehen, ebenso an den Mammae. An der Wade des linken Unterschenkels mehrere, bis fünfkronenstückgroße, infiltrierte, von der Umgebung deutlich abgrenzbare Herde, welche eine dunkelblauviolette Farbe zeigen und in ihrer Mitte ulceriert sind. In der Umgebung derselben papulo-nekrotische Tuberkulide. Am rechten Unterschenkel eine ungefähr handtellergroße, dunkelblau verfärbte, an mehreren Stellen nässende und mit Krusten bedeckte Fläche. Die Nägel einzelner Finger sind livid verfärbt und mit Längs- und Querrillen versehen.

Diagnose: Chilblainlupus. Erythema induratum Bazin. Papulo-nekrotische Tuberkulide.

26. II. Die Temperaturen sind ständig etwas erhöht. Schwellung, Cyanose der Hände etwas geringer. Papulo-nekrotische Knötchen an den Händen und am Stamme wesentlich flacher. Erythema induratum unverändert.

2. III. Temperatur leicht erhöht. An den Krankheitsherden keine nennenswerten Veränderungen.

8. III. bis 13. IV. hat Pat. von 0,002 mg bis 0,5 g Alttuberkulin erhalten. Temperaturen bis 38,1°.

13. IV. Die Finger sind nach der genannten Behandlung bereits zu ihrem normalen Aussehen zurückgekehrt. Hornpfröpfe und livide Flecken nicht mehr zu sehen. Ebenso sind die papulo-nekrotischen Tuberkulide an den Armen, Fingern, ad nates und an den Unterschenkeln geschwunden. Am rechten Unterschenkel ist die eingangs beschriebene handtellergroße Fläche größtenteils narbig verheilt, die Umgebung erscheint jedoch livid verfärbt und geht allmählich in die normale Haut über. Sämtliche frühere Erythema induratum Bazin-Knoten zeigen bereits fast normale Farbe, nur am rechten Handrücken sind noch einzelne papulo-nekrotische Tuberkulide sichtbar.

20. IV. Bis auf geringe Schuppenbildung am Handrücken Verhältnisse unverändert.

28. IV. Sämtliche papulo-nekrotische Tuberkulide abgeheilt. Die alten Bazinherde bis auf eine kleine Stelle im Zentrum, die von livider Farbe, jedoch nicht schmerzhaft ist, abgeheilt. Pat. wird zwecks ambulatorischer Behandlung wegen des tuberkulösen Infiltrates an die Kehlkopfklinik gewiesen.

Histologische Befunde.

Fall 1. Das Stratum corneum ist verdickt, das Stratum granulosum erreicht eine Dicke von 4—15 Schichten, die Papillen sind vergrößert, an den Stellen, wo die Gefäße in der später zu beschreibenden Weise erweitert sind, ödematös. Die Gefäße im papillaren und subpapillaren Stratum zeigen enorme Erweiterung, dieselbe erstreckt sich stellenweise bis in die Höhe der Schweißdrüsenknäuel. Verkäsende Tuberkelknötchen in großer Menge von der Subpapillarschicht bis nahe ans Stratum reticulare cutis reichend. Die Knötchen sind gebildet von einem Gerüstwerk von Fibroblasten, innerhalb deren Riesenzellen auftreten, im Zentrum finden sich Epitheloidzellen sowie molekularer Zerfall. Außer den Nekrosen in den Knötchen ist eine Bildung von Hornpfröpfen an den Follikelmündungen und auch intrafollikulär auffallend.

Fall 2. Gefäßveränderungen sowie die Struktur des spezifisch erkrankten Gewebes wie in Fall 1, nur sind die Knötchen an der Grenze von Cutis und



Subcutis gelegen und konfluieren mehr. Es fehlt an den meisten ein Leukocytenwall. Sie sind sehr zahlreich und reichen bis ins Unterhautzellgewebe. In der Umgebung der Schweißdrüsen Ödem und Reticulumbildung.

Fall 3. Starke Hyperkeratose, stellenweise Verbreiterung des Stratum granulosum, Ödem des Papillarkörpers sowie Gefäßerweiterung, wenn auch nicht so stark hervortretend wie in den anderen Fällen. Reticulumbildung mit Leukocyteninfiltration um die Schweißdrüsen. An der Grenze von Cutis und Subcutis findet sich an einer anscheinend normalen Arterie ein ziemlich scharf begrenztes Knötchen, das vorwiegend aus Epitheloidzellen besteht, am Rande zelliges Reticulum und zahlreiche Leukocyten. Annähernd im Zentrum findet sich eine typische Langhanssche Riesenzelle. An einer Stelle des Präparates zeigt sich mitten in einer hyperkeratotischen Hautpartie eine kegelförmig in die Tiefe greifende Kruste, die von einer zu beiden Seiten parakeratotischen Epithelpartie begleitet wird, die mit einem scharfen Rand dort endigt, wo der gangränöse Keil ins Cutisgewebe übergeht. Dieser Keil besteht in den obersten Partien aus einer mit Hämatoxylin sich violett färbenden rissigen, mit blauen Kerntrümmern durchsetzten Masse; in der Tiefe zeigt sich ein mit Eosin mehr rot färbender Detritus, in den Leukocyten und Leukocytenreste eingeschlossen sind. Letztere übergehen allmählich in das ödematöse, ein Reticulum bildende Gewebe des Stratum reticulare cutis und der eigentlichen Cutis. Es handelt sich mithin um eine Nekrose der Epidermis und des Papillarkörpers mit beginnender Durchwachsung der Epidermis unter der Kruste, die nur noch nicht vollendet ist, weil der nekrotische Keil in der untersten Partie vom lebenden Cutisgewebe noch nicht demarkiert ist. Bei der Elasticafärbung sieht man, daß das elastische Gewebe in den nekrotischen und in den sonstig pathologisch veränderten Stellen zugrunde gegangen ist. Die Grenze des erhaltenen elastischen Gewebes zeigt sich am Grunde der nekrotischen Partie ziemlich scharf. In den zwei Querschnitten von Venen unterhalb der nekrotischen Stelle, mitten im spezifisch veränderten Knötchen, getrennt aber durch eine reichliche Bindegewebsschicht von der total nekrotischen Partie sieht man zwei Venen, deren Lumen auf einen schmalen, von Endothel bekleideten Spalt durch eine Wucherung der Intima, eingeengt ist deren elastische Begrenzung nach außen noch deutlich zu sehen ist.

Fall 4. Enorme Erweiterung der Gefäße des papillaren und subpapillaren Stratum so zwar, daß die Papillengefäße oft die Ausdehnung größerer dünnwandiger Venen bekommen, stellenweise nahezu an ein kavernöses Gewebe erinnern. Als nächstes Moment fällt auf: Ödem um die Schweißdrüsen mit Bildung eines „Reticulum", in welchem Riesenzellen auftreten, und außerdem eine geringe Zahl von Leukocyteninfiltraten um die Schweißdrüsen, besonders in der Richtung des Ausführungsganges, stellenweise greift das Reticulum weiter hinauf in die Richtung des Stratum reticulare cutis. Stellenweise Bildung von „wirklichen Tuberkelknötchen" mit Epitheloidzellen, Riesenzellen und zentraler Verkäsung.

Fall 5. Hyperkeratose. Stratum granulosum nur zweischichtig, Papillen stellenweise sehr plump. Subpapillargefäße erweitert. Um die Schweißdrüsen und Follikel aus Epitheloidzellen, Lymphocyten und Riesenzellen bestehende, circumscripte, zum Teil scharf umschriebene, knötchenförmige Infiltrate. Reticulumbildung um die Schweißdrüsen.

Zusammenfassung der histologischen Befunde.

Das hervorstechendste Merkmal unserer Befunde ist die ganz kolossale Erweiterung der papillaren und subpapillaren Gefässe (Abb. 1), die sich oft weit in die Tiefe hinein erstrecken und klinisch in der blau-



lividen Farbe und pastösen Anschwellung der Haut ihren Ausdruck finden. Ferner in der Epidermis Hyperkeratose mit stellenweiser Akanthose (Abb. 1 u. 3) sowie Bildung von Hornpfröpfen in der Epidermis und Infiltration um die erweiterten Gefäße, welche dem Bilde des Lupus erythematodes entsprechen. Dazu kommen aber die umschriebenen für das acneiforme Tuberkulid charakteristischen Nekrosen des Papillarkörpers und der Epidermis in mit der Spitze nach abwärts gerichteter konischer Form (Abb. 2). Unterhalb derselben finden sich in der Regel deutliche Wucherungen der Intima der kleinen Venen,

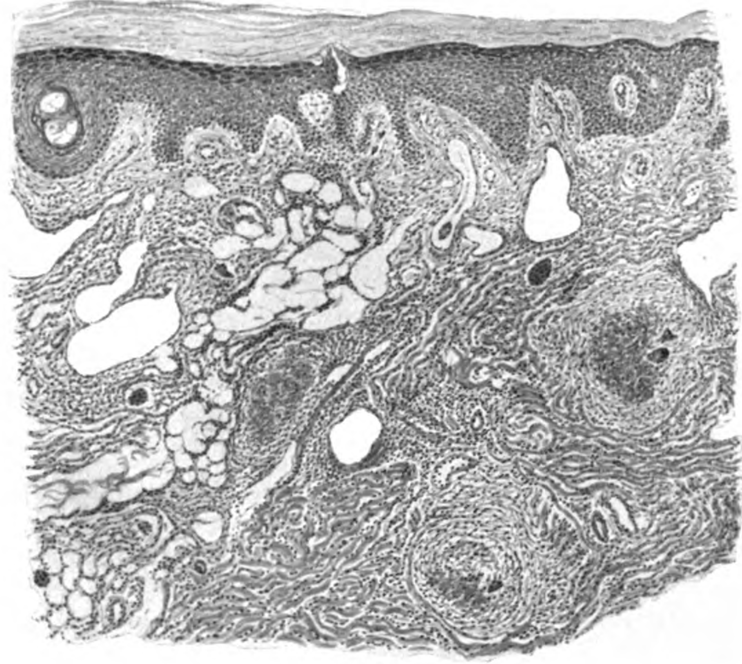


Abb. 2.

umschriebene Knötchen epitheloiden Gewebes zeigen sich hier mehr in einiger Entfernung von den Nekrosen, während an anderen Stellen, wo es zu einer Nekrose des Papillarkörpers und der Epidermis nicht gekommen ist, außer Erweiterung der Gefäße schon nahe dem Papillarkörper Knötchen tuberkuloiden Gewebes, zum Teil deutlich an Arterien sitzend, zerstreut gefunden werden (Abb. 3). Die älteren Knötchen zeigen im Zentrum molekularen Zerfall, und in diesen nekrotischen Herden bestehen sie aus epitheloiden Zellen, typischen Langhansschen Riesenzellen und spärlichen mononucleären Leukocyten (Abb. 4); in der äußersten Peripherie findet sich ein Netzwerk vergrößerter Fibroblasten mit Schwund der fibrillären Struktur des kollagenen Gewebes (sog. Reticulum) (Abb. 1, 3 u. 4). Ein solches Reticulum findet sich in allen Fällen um die Schweißdrüsen, und bei ganz jungen Knötchen überwiegt

das Reticulum über das aus Epitheloid- und Riesenzellen bestehende Zentrum (Abb. 1, 3 u. 4).

Fassen wir unsere Befunde zusammen, so müssen wir feststellen, daß es sich beim Chilblainlupus auch histologisch um eine Kombination, bzw. Zwischenstufe zwischen Lupus erythematosus und papulo-nekrotischen Tuberkuliden handelt, kommen doch auch Lenglet und Jadassohn zu dem Schlusse, daß es für Lupus erythematosus charakteristische Veränderungen nicht gibt, wohl aber, daß die Vereinigung gewisser pathologischer Erscheinungen nur dem Lupus erythematosus zukommt. Dazu gehört: die echte Hyperkeratose, das Ödem des Papillarkörpers und die starke Erweiterung der in ihm befindlichen Gefäße ohne Zellinfiltration um dieselben; hingegen besteht ein unspezifisches Infiltrat der mittleren Cutisschichten, das vorwiegend kleine, runde Lymphocyten und vermehrte Bindegewebszellen — all dies sehen wir in unseren Fällen — enthält. Zahlreich sehen wir auch Plasmazellen. Neben diesen dem Lupus erythematosus völlig entsprechenden Veränderungen finden wir aber außerdem solche, die ganz den beim papulo-nekrotischen Tuberkulid beschriebenen gleichen: die oben erwähnten Nekrosen vom Epithel angefangen bis tief in die Cutis herabreichend, Tuberkuloide, tuberkulöse und lymphocytäre Infiltrate bis herunter in die Subcutis. Wenn auch die Riesenzellen nicht sehr zahlreich sind, so sieht man sie doch fast in jedem Schnitt. Wichtig ist es zu betonen, daß die beschriebenen Infiltrate und Nekrosen stets in der Umgebung der Gefäße und von diesen aus entstehen, wie es ja für die papulo-nekrotischen Tuberkulide Hallopeau und Bureau, Boeck, Veillon, Gaston, Philipson und Török nachgewiesen haben, während die Arterienveränderungen (Endarteritis mit Obliteration, Meso- und Periarteritis)



Abb. 3.

zuerst A. Alexander, Kren und Werther, Jadassohn und Lewandowsky bei dieser Erkrankung nachgewiesen haben. Auffallend ist es, daß die Epitheloid- und Riesenzellenbildungen sich selten in der Umgebung der größeren oder kleineren Nekrosenherde, wie dies z. B. beim miliaren Lupus der Fall ist, finden, sondern stets entfernt von demselben; die Reaktion des sich an die Nekrose anschließenden Gewebes ist nicht tuberkelähnlich, sie zeigt nur vermehrte Bindegewebszellen und Lymphocyten; hervorzuheben wäre auch die besonders reichliche Capillarneubildung in den tuberkulösen Infiltraten. Wir müssen also die entzündlichen und die tuberkuloiden Strukturen als verschiedene Stadien desselben Infektes ansehen.

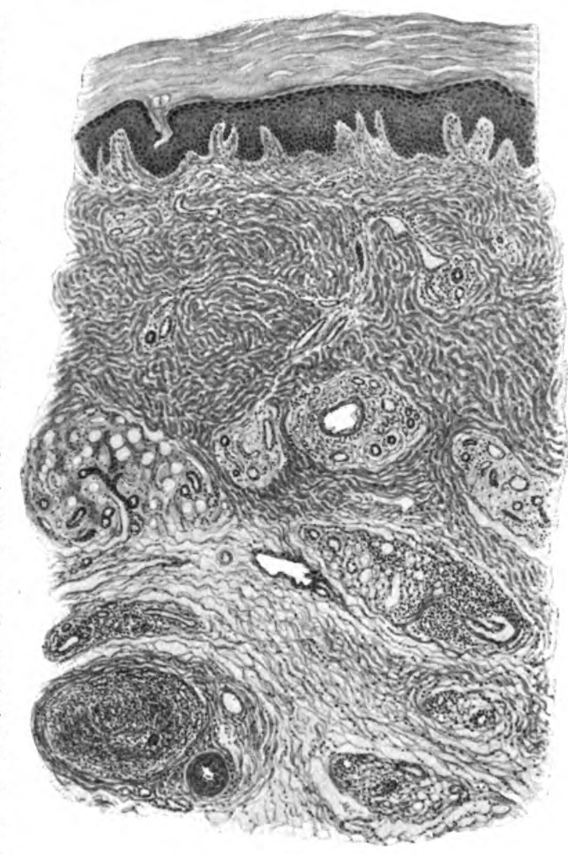


Abb. 4.

Der auffälligste und durchgreifende Unterschied zwischen Lupus pernio und Chilblainlupus ist das regelmäßige Auftreten von nekrotischen Knötchen beim Chilblainlupus, der noch in keinem unzweifelhaften Falle dieser Erkrankung vermißt wurde, während sie beim Lupus pernio nicht vorkommen. Die tuberkuloiden Knötchen sind beim Lupus pernio tumorartig in Alveolen angeordnet mit einer durch Verdickung des Gewebes entstehenden, scheinbar eigenen Hülle, während in unseren Fällen die Tuberkelknötchen zerstreut im ödemativen Gewebe liegen an den Gefäßen, ziemlich weit voneinander entfernt und durch das Fibroblastennetz ganz allmählich in das übrige Bindegewebe übergehen.

Bezüglich der Frostbeulen wäre auf bekannte Tatsachen hinzuweisen, daß sie bei Individuen mit habitueller Akroasphyxie, Adenopathien und skrofulösem Habitus sehr häufig sind und sie gewisse Autoren wie Darier unter die Manifestationen der abgeschwächten Tuberkulose einreihen. Diese Anschauung wird durch die experimentellen Unter-

suchungen von Riecker und Goerdeler (Gefäßnerven, Tuberkel und Tuberkulinwirkung nach mikroskopischen Untersuchungen des Bauchfells bei lebenden Kaninchen usw., Zeitschr. f. experim. Med. 4. Bd.. 1. Heft, 9. VII. 1910) bekräftigt. Die genannten Autoren wiesen nämlich folgendes nach: Werden Tuberkelbacillen auf die denkbar schonendste Weise in den Peritonealraum von Kaninchen gebracht, so bewirken sie im Bauchfell da, wo sie haften, und da, wo sie nicht nachweisbar sind, Alterationen der Strombahnweite (Erweiterung) und der Strömungsgeschwindigkeit (Verlangsamung). Schon sehr frühzeitig stellt sich im infizierten Gebiet Capillarneubildung, darauf Vermehrung der fixen Zellen ein. Die jeweils vorhandenen Zellen setzen Knötchen zusammen, die teils bacillenhaltig, teils bacillenfrei, teils capillarhaltig, teils capillarfrei sind. In den infizierten Gebieten verhalten sich die Gefäße und Capillaren anders wie in normalen Bezirken, und zwar insofern, als sie durch physikalische und chemische Reize nicht mehr zur Kontraktion, sondern zur Erweiterung gebracht werden, während sich der Blutstrom verlangsamt und in Stase übergeht. Ähnlich könnte man ja auch bei Individuen mit einem durch Anämie, Skrofulose, habituelle Akroasphyxie geschädigten Gefäßsystem bei Infektion mit Tuberkelbacillen — vielleicht eine abgeschwächte Form derselben oder des Toxins — die Entstehung des Chilblainlupus erklären.

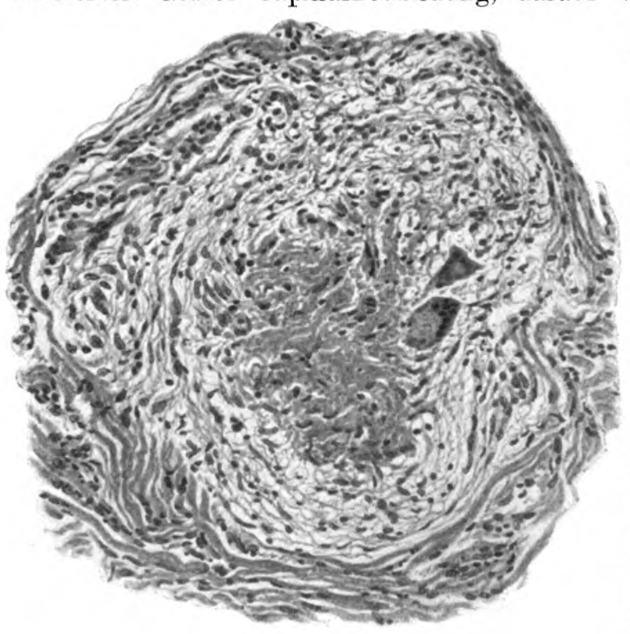


Abb. 5.

Gehen wir nun die Anamnesen und internen Befunde unserer Fälle in bezug auf Tuberkulose kritisch durch, so finden wir im Falle 1, daß die Mutter der Pat. an Lungentuberkulose gestorben ist, sie selbst hatte als junges Mädchen eine mit großer Lichtscheu einhergehende Augenerkrankung, zweifellos eine Keratitis eccematosa. Obwohl der Röntgenbefund der Lunge negativ ist, ist klinisch eine recht suspekte rechte Spitze nachweisbar. Pirquet positiv, Mororeaktion auf normaler Haut ebenfalls positiv, im Bereiche eines Krankheitsherdes des Handrückens schwach positiv. Auf 0,01 mg Alttuberkulin 37,8° Abendtemperatur.

Die Anamnese vom Falle 2 ergibt: Mutter vor 6 Jahren an Lungentuberkulose, zwei Geschwister im Alter von 6 und 3 Jahren an Gehirnhautentzündung, eine





Schwester im Alter von 14 Jahren an den Folgen eines Bluthustens gestorben. Die vierte Schwester ist seit 4 Jahren lungenleidend. Pat. selbst zeigt klinisch und röntgenologisch normalen Lungenbefund. Pirquet und Moro (an normaler Haut und an den infiltrierten Plaques der Fingerrücken) positiv. Auf 0,005 mg Alttuberkulin Temperatursteigerung. Es besteht Erythema induratum Bazin beider Unterschenkel.

Bei Fall 3 ist eine Familienanamnese infolge sehr geringer Intelligenz der Patientin nicht zu erheben. Klinisch findet sich eine alte, rechtsseitige Apicitis, Lymphomata colli, Scrophuloderma. Pirquet und Moro (an normaler und veränderter Haut) positiv. Auf 0,001 mg Alttuberkulin lokale Reaktion in Form von Rötung und stärkerer Elevation.

Aus der Anamnese von Fall 4 ist nur ersichtlich, daß ein Bruder der Pat. an Lungentuberkulose gestorben ist. Ihre eigene Anamnese sowie die klinischen und röntgenologischen Lungenbefunde sind negativ. Hingegen zeigt sie ein Erythema induratum Bazin sowie auf Stamm und Extremitäten reichlich entwickelte typische papulo-nekrotische Tuberkulide. Pirquet- und Mororeaktion (im Bereiche der normalen Bauchhaut und einem psoriasiformen Herd des Handrückens) positiv. Auf 0,1 mg Alttuberkulin Auftreten einer lokalen Reaktion.

Es fällt auf, daß unsere neuen Fälle durchwegs Personen weiblichen Geschlechtes betreffen — der von Ehrmann seinerzeit beschriebene Fall betraf einen manifest tuberkulösen Mann mit Lupus erythematosus des Gesichts[1]) so wie unser Fall 1 —, eine Feststellung, die mit der Beobachtung in Einklang zu bringen ist, daß auch das Erythema induratum Bazin, der Lichen scrophulosorum, die papulo-nekrotischen Tuberkulide öfter bei Frauen und Kindern, Individuen, deren Gefäßsystem irritabler ist und periphere Zirkulationsstörungen zeigt, wie sie bei Personen mit Lungenaffektionen häufig sind, in Erscheinung treten.

Tuberkelbacillen und Muchsche Granula konnten trotz eifrigen Suchens in keinem unserer Fälle nachgewiesen werden. Dieser negative Befund darf bei einer Affektion, die sich aus der Kombination zweier Krankheitsbilder (Lupus erythematosus und papulo-nekrotisches Tuberkulid) zusammensetzt, nicht wundernehmen, denn bekanntlich ist der Tuberkelbacillennachweis beim Lupus erythematosus bisher nicht gelungen, wenn man auch durch den Tierversuch (Ehrmann und Reines, Gougerot, Bloch und Fuchs u. a.) sowie die lokalen Entzündungserscheinungen nach subcutaner Tuberkulininjektion (Ehrmann und Reines, Mucha, Siebert, C. A. Hoffmann, Bruno Bloch, Maria Robbi, Török, Ullmann) an einen Zusammenhang mit der Tuberkulose denken muß. Beim papulo-nekrotischen Tuberkulid ist wohl der Bacillennachweis wiederholt erbracht worden (Philipson, Mac Lod und Ormsby, Lier, Leiner und Spieler, Bosellini, Whitefield u. a.), doch ist dies gerade an riesenzellen- und epitheloidarmen Formen gelungen, während unsere Fälle sich durch ziemlichen Reichtum an den genannten Zellarten auszeichnen. Hingegen konnten

[1]) Derselbe Patient wurde später von Weidenfeld nochmals mit einer bereits vorgeschrittenen Tuberkulose vorgestellt.

wir sehr lebhafte Lokalreaktionen nach Tuberkulininjektionen beobachten, und auch die Percutanreaktion der Krankheitsherde unserer Fälle war stark positiv, ein Befund, der nach Lewandowsky sehr für die tuberkulöse Ätiologie eines Leidens spricht.

Schließlich möchte ich noch die therapeutischen Effekte erwähnen. Die Patientinnen waren sechs Wochen bis drei Monate im Spital, ihr Spitalaufenthalt liegt in der Zeit von Ende März bis Ende August, eine Zeit, in der pernioähnliche Affektionen wohl sehr selten sind. Alle Kranken haben das Spital geheilt verlassen. Wiederholte Nachuntersuchungen haben auch ergeben, daß sie rezidivfrei blieben. Wir schreiben diese Erfolge nebst möglichst guter Ernährung der systematischen Tuberkulinkur zu (0,001—5 mg Alttuberkulin), der alle unsere Fälle unterzogen wurden.

Wir kommen nunmehr zu folgenden Schlüssen:

1. Der Chilblainlupus ist eine nicht allzu seltene Hauterkrankung, die vorwiegend das weibliche Geschlecht betrifft (auch der Originalfall Hutchinsons betraf eine Frau).

2. Zum Bilde des Chilblainlupus gehört

a) asphyktisches Aussehen der Haut an den Extremitätenenden,

b) das Vorhandensein eines typischen papulo-nekrotischen Tuberkulids auf so beschaffener Haut sowie eines circumscripten Lupus erythematosus, auf dem die genannten Tuberkulide aufgepfropft erscheinen (zuweilen auch Lupus erythematosus des Gesichtes, Fall Ehrmann, unser Fall 1).

3. Die Erkrankung ist wohl zweifellos als mit der Tuberkulose ätiologisch im Zusammenhang stehend, oft mit anderen ihrer Manifestationen (Lunge, Drüsen, Haut) vergesellschaftet aufzufassen; dafür spricht

a) die positive Lokalreaktion (Moro und Pirquet) in den Krankheitsherden,

b) der histologische Bau (Riesenzellen, Epitheloidzellen, Verkäsung),

c) der Erfolg spezifischer Therapie.

4. Das histologische Bild bestätigt die klinische Diagnose, es bestehen Veränderungen, wie sie dem Lupus erythematosus entsprechen neben solchen, die dem papulo-nekrotischen Tuberkulid zukommen.

Literatur.

Alexander, Weitere Beiträge zur Klinik und Histologie der Folliclis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **70**. 1904. — Arndt, Über den Nachweis von Tuberkelbacillen usw. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 29. — Bernhardt, R., Koexistenz von papulo-nekrotischen Tuberkuliden und Lupus erythematosus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **111**, 531. 1912. — Bloch, Br., Beitrag zur Kenntnis des Lupus pernio. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **45**, 177. 1907. — Bunch, J. L., The question of tuberculous nature of lupus erythematosus. Brit. journ. of med. 1907, S. 411. — Čepulič, Vladimir, Tuberkulide der Haut,



hervorgerufen durch Reintuberkulin. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **46**, Heft 3, S. 469—470 1921. — Civatte, Les opinions d'aujourd'hui sur la nature du lupus érythémateux. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1907, S. 263. — Coyon et Gougerot, Tuberculoses cutanées, lupus pernio des mains, du nez, des oreilles et lupus érythémateux fixe squameux des mains, des oreilles et du cou, tuberculids papulo-nécrotiques du bras. Bull. de la soc. franç. de dermatol. **7**, XII, S. 425. 1911. — Danlos et Blanc, Un cas de lupus pernio symétrique des extrémités. Bull. de la soc. franç. de dermatol. **4**, VII, S. 372. 1907. — Ehrmann, S., Was ist Chilblainlupus usw.? Unnas Festschrift 1910, S. 574. — Ehrmann, S., Lupus erythematosus disseminatus mit papulo-nekrotischen Tuberkuliden. Wiener derm. Gesellschaft 24. IV. 1907; ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **45**, 295. 1907. — Ehrmann, S., Typisches Lupuserythem mit papulo-nekrotischen Tuberkuliden. Wiener derm. Gesellschaft 18. VI. 1909. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **98**, 131. 1909. — Ehrmann, S., Über die Beziehungen der sogenannten Tuberkulide zueinander. V. Internat. Dermatol.-Kongreß zu Berlin. — Ehrmann und Reines, Zur Frage des Lupus erythematosus und die Tuberkulide überhaupt. Med. Klinik 1908, Nr. 34, S. 1298. — Fønss, Aage L., Einige Bemerkungen über das Verhältnis des Lupus erythematodes zur Tuberkulose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**, 367—385. 1921. — Grosz, S., Chilblainlupus (Hutchinson) und Lupus pernio (Besnier und Tenesson). Dermatol. Wochenschr. **54**, 133. 1912. — Hidaka, Über den Nachweis von Tuberkelbacillen und Muchscher Granula. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **106**, 259. — Jadassohn, Grundriß der Dermatologie von Darier. 1913. — Klingmüller, Lupus pernio. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **84**. 1907; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **102**, 249. 1910. — Kreibich, Über Lupus pernio (Lymphogranuloma pernio). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **70**, 3. 1904. — Kühlmann, A., Lupus pernio. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **100**, 365. 1910. — Lewandowsky, F., Die Tuberkulose der Haut 1916. — Licharew, L., Lupus pernio. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **46**, 38. 1908. — Lier, W., Über Tuberkelbacillen-Nachweis bei Hauterkrankungen. M. K. 1910, 1453. — MacLeod, Natur, Varietäten usw. des Lupus erythematosus. 81. Jahresversamml. d. Brit. med. ass. dermat. Section 24. VII. 1913. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 36, S. 2026. — Moeller, Lupus erythematosus ähnliche Tuberkulide im Gesicht. Dermatol. Gesellsch. in Stockholm. Ref. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **42**, 161. 1906. — Muschter, Lupus pernio. Dermatol. Zeitschr. **28**, 203. 1919. — Nobl, G., Über eine atypische Erscheinungsform des Lupus erythematosus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **107**, 109. 1911. — Radoliff-Crocker, Diseases of the skin. London 1905. Bd. 2. — Roth, Über die Beziehungen des Lupus erythematosus zur Tuberkulose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **51**. 1900. — Sachs, O., Lupus erythematosus (Chilblainlupus Hutchinson). Wiener dermatol. Gesellsch. 3. II. 1911; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **107**, 456. 1911. — Schaumann, Lupus pernio. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **112**, 883. 1912. — Siebenmann-Bloch, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1907, Nr. 45. — Strasser, J., Koexistenz von Lupus erythematosus und papulo-nekrotischen Tuberkuliden. Wien. med. Presse 1905, Nr. 6, S. 269. — Weidenfeld, St., Lupus erythematosus und Tuberkulid. Wiener dermatol. Gesellsch. 20. II. 1907. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **45**, 150. 1907. — Zieler, Über den sogenannten Lupus pernio und seine Beziehungen zur Tuberkulose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **94**, 99. 1909.



Zur Pathogenese der netzförmigen Livedo bei Tuberkulose.

Von

Dr. **Friedrich Fischl,**
Assistent.

(Aus der II. dermatologischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses in Wien. [Vorstand: Prof. Dr. Ehrmann].)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 15. August 1921.)

Unter Livedo lenticularis versteht H. G. Adamson, der diese Nomenklatur in die Literatur gebracht hat, eine hauptsächlich an den Unterschenkeln auftretende, netzförmige Marmorierung der Haut, und zwar derart, daß bläulichrote Maschen von ca. 3×6 mm Breite weiße Hautfelder von ca. Heller- bis Zwanzighellerstückgröße einschließen. Manchmal ist dieses Umfaßtwerden der weißen Hautpartien durch das bläuliche Maschenwerk kein vollständiges. Auch Schwinden einzelner Äste des hyperämischen Maschenwerkes kommt vor, was sich in einer Vergrößerung der weißen Innenfläche auf das Mehrfache der erwähnten Maße äußert. Ätiologisch können verschiedene Ursachen diese eigenartige Projektion eines pathologischen Vorganges auf die Haut hervorrufen. Ehrmann war wohl der erste, der 1906 unter dem Namen Livedo racemosa bei Syphilis das Bild klinisch festgesetzt hat und dessen pathologisch-anatomisches Substrat, eine Endarteriitis der kleinen Arterien des tiefen, zwischen Cutis und Subcutis verlaufenden Gefäßnetzes erkannte. Er beobachtete es bei Luetikern des späteren Sekundär- und des Tertiärstadiums insbesondere bei solchen, deren Gefäßsystem durch chronische Noxen, hauptsächlich Alkohol geschädigt war, ferner bei seniler oder vorzeitiger Arteriosklerose. Dieses Gefäßphänomen wird durch therapeutische Eingriffe gewöhnlich (bis auf einen Fall Ehrmanns) fast gar nicht beeinflußt, eine Tatsache, die deswegen hervorzuheben ist, da C. Schmidt eine ähnliche bläulichviolette Gefäßzeichnung an der Haut eines Luetikers des frühen Sekundärstadiums beschreibt, die auf spezifische Therapie rasch und völlig schwand. Auch der histologische Befund, den der genannte Autor bei seinem Falle erheben konnte, ist von den durch Ehrmann in allen seinen Fällen festgestellten anatomischen Veränderungen ganz verschieden. Schmidt stellte nämlich im wesentlichen eine Endo- und Periphlebitis der tieferen Venen fest, die eine venöse Stase des oberflächlichen Gefäßnetzes hervorrufen, was sich eben in Form der genannten livedoähnlichen Zeichnung auf der Haut ausdrückt; die Arterien fand er völlig intakt. Stellt man sich zur Frage, ob der gennante klinisch und histologisch beschriebene Fall sich mit der von Ehrmann beschriebenen Livedo racemosa deckt, kritisch, so kann dies mit Sicherheit aus den oben angeführten Gründen (pathologisch-anatomischer Befund, therapeutische Beeinflussung) in Abrede gestellt werden. Es dürfte sich da wohl um eine spezifische Erkrankung der Venen im Frühstadium der Lues, die ja nicht allzu selten ist, gehandelt haben, die im Erythema nodosum lueticum besonders stark ausgeprägt ist, was durch Levaditi-Spirochäten-Schnittfärbung wohl auch zu beweisen ge-



wesen wäre. Wesentlich schwieriger ist die Beurteilung der Befunde, die Alexander ebenfalls klinisch und histologisch an zwei nicht luetischen Patienten erhoben hat und die bis auf etwas atypische Lokalisation (Brust, Bauch, Rücken, Glutealgegend) in ihrem Aspekte ganz an die Fälle Ehrmanns bis auf die Verschmälerung der baumförmigen Zeichnung erinnern, jedoch pathologisch-anatomisch zu keinerlei verwertbarem Ergebnis geführt haben. Es konnten nämlich keine Veränderungen am arteriellen oder venösen Gefäßsystem gefunden werden. Das histologische Bild zeigte nur geringe, hauptsächlich aus Lymphocyten, spärlichen polynucleären Leukocyten und ganz vereinzeltem Plasma, sowie Mastzellen zusammengesetzte Infiltratmäntel um die prall gefüllten Gefäße des papillaren Körpers und der Cutis.

Wir entnehmen den angeführten Beobachtungen, daß nicht nur die Lues das Phänomen der Livedo racemosa auszulösen imstande ist, und in einer jüngst erschienenen Arbeit von Hess und Kerl wird die Frage vom internen und dermatologischen Standpunkt an der Hand einiger sehr sorgsam insbesondere klinisch genauest untersuchter Fälle studiert. Als Ergebnis kann die Feststellung angesehen werden, daß nicht nur exogene Noxen, wie Lues, Alkoholismus und Tuberkulose — den sechs Fällen Adamsons von Livedo lenticularis bei Erythema induratum Bazin wurde einer eigener Beobachtung hinzugefügt — in die Gruppe der Livedo racemosa gehörige Hauterscheinungen auslösen können, sondern, wie die interessanten Beobachtungen Grosz und Kerls ergeben, dasselbe Symptomenbild auch durch schwere arteriosklerotische Prozesse der Gefäße hervorgerufen werden kann. Schließlich fügen Hess und Kerl noch das in der Veranlagung gegebene Moment der Abnormitäten des Gefäßsystems an der Hand eigener Untersuchungen (die von Wolkow geschilderte Gefäßverdickung an der A. radialis Jugendlicher, die vermehrten Reflexe der Netzhautarterien derartiger verschieden stigmatisierter Individuen) als kausale Grundlage hinzu. Schließlich wäre noch der jüngst erschienenen Arbeit Waelsch' über dieses Thema „Über Livedo racemosa bei Tuberkulose" zu gedenken. Dieser Autor beschreibt klinisch 3 Fälle, bei denen das Syndrom Lungentuberkulose, Tuberkulide, Livedo racemosa zu verzeichnen ist. Nur ein Fall konnte histologisch untersucht werden, und dieser ergab einen sehr dürftigen Befund, nämlich Gefäßerweiterung im Stratum subpapillare und geringe perivasculare Infiltration. Der Anschauung Waelsch', es handle sich bei der Entstehung der Livedo racemosa um eine Beeinflussung des Venenwand selbst, kann wohl zumindest in dieser allgemeinen Form nicht beigepflichtet werden, da ja Veränderungen an den Venen weder von ihm noch von Alexander nachgewiesen werden konnten, die positiven, ständig wieder erhobenen endarteriitischen Veränderungen in den Fällen Ehrmanns aber bei der Livedo racemosa der Luetiker im pathogenetischen Sinne gedeutet werden müssen. Ob der bei tuberkulösen Individuen beobachteten Livedo racemosa-ähnlichen Zeichnung nicht ein anderes pathologisch-anatomisches Substrat zugrunde liegt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben; daß es sich in allen diesen Fällen um klinisch sehr ähnliche Bilder handle, ist wohl sicher, hingegen lassen Differenzen in den klinischen (Breite der Maschen) und pathologisch-anatomischen Befunden — Ehrmanns Endarteriitis in allen seiner Luesfälle gegenüber dem negativen Ergebnis der histologischen Untersuchungen des Gefäßsystems bei Alexander, Hess und Kerl — daran denken, daß wir es nicht mit derselben Erscheinung zu tun haben, wenn auch deren klinischer Symptomenkomplex sehr ähnlich ist. Wie erwähnt, hat Adamson wohl eine von ihm Livedo lenticularis genannte Gefäßzeichnung bei einigen Fällen von Erythema induratum Bazin beobachtet und auch Hess und Kerl beschreiben einen derartigen Fall. Da der erstgenannte Autor keinen histologischen Befund erbrachte, die histologische Untersuchung der letzterwähnten Untersucher aber nur eine geringe Erweiterung der Gefäßlumina der subpapillaren Schicht mit geringer



Infiltration um dieselbe, Ödem des Coriums und in den tieferen Schichten spärliches perivasculäres Infiltrat bei fehlender Infiltration des Fettgewebes, der Subcutis, in der sich eine ganz thrombosierte Vene fand, ergab, sei es gestattet, ohne auf die Krankengeschichten zweier selbst beobachteter Fälle von Livedo lenticularis bei Erythema induratum Bazin näher einzugehen (siehe Abbildung), die von uns festgestellten histologischen Befunde wiederzugeben.

Aus der Anamnese von Fall I, St. B., 21 Jahre alt, Prot. Nr. 8910/1921, ist hervorzuheben, daß Pat. nach ihrer Angabe die gegenwärtige Affektion (Lymphomata colli, Erythema induratum Bazin, papulonekrotische Tuberkulide der Unter-



Abb. 1.

schenkel und Livedo racemosa-ähnliche Zeichnung daselbst) seit ca 3—4 Jahren hat; das Leiden tritt wohl im Winter stärker auf, ist aber zur Zeit der Spitalsaufnahme (Ende März) besonders zutage getreten. Die Lungenuntersuchung ergab einen obsoleten rechtsseitigen Spitzenprozeß, Moro-Reaktion stark positiv, ebenso Pirquet-Reaktion.

Bei Fall II, L. St., 29 Jahre alt, ambulant 21. IV. 1921, ergibt die Anamnese, daß die heute noch bestehenden Lymphomata colli bereits vor 20 Jahren auftraten und daß im 14. Lebensjahre Knötchen auf der Streckseite der Arme und Beine sich hinzugesellten, aus denen sich Eiter entleerte; die genannten Knötchen trockneten ein und heilten erst nach Monaten unter „Blatternarben" aus. Die knotenförmigen Infiltrate an den Unterschenkeln, sowie die eigenartige Gefäßzeichnung besteht erst seit drei Monaten (Jänner 1921).

Aus dem internen Status wäre ein röntgenologisch festgestellter verkalkter Herd im Oberlappen der rechten Lunge zu erwähnen. Der dermatologische Befund ergab stellenweise perforierte Knoten vom Erythema induratum Bazin, papulonekrotische Tuberkulide der Streckseiten der Arme und Beine, zum Teil Narben nach abgeheilten derartigen Efflorescenzen. Pirquet-Reaktion positiv, Moro-Reaktion sehr stark positiv (über die einzelnen handflächengroße) Knötchen größtenteils konfluierend und nekrotisch).

Histologische Befunde: Fall 1. Epidermis intakt, starke Erweiterung der subpapillaren Gefäße und bedeutende Rundzelleninfiltration um dieselben. Ödem des Coriums und bis in dasselbe reichende Infiltration um die Gefäße. An einer Stelle, offenbar dem Querschnitt einer Masche der Livedo entsprechend, diffuse Infiltration des Gewebes von der Papillarschicht bis an die Subcutis mit Rundzellen sowie spärlichen Leukocyten. Senkrecht abwärts von dieser Stelle Konfluenz der Zellen des subcutanen Fettgewebes zu großen Räumen infolge Auflösung der Zwischenwände. Dichte Infiltration des interstitiellen Gewebes zwischen den Fezttellen vom Rande her mit epitheloiden Zellen, Leukocyten und zahlreichen typischen Langhansschen Riesenzellen, die der Achse der angegebenen Veränderung entsprechen. Die an der Grenze von Cutis und Subcutis liegenden Venen (das tiefe Gefäßnetz) zeigen auf Serienschnitten streckenweise eine Peri- und Endophlebitis, erstere schwindet, während die Periphlebitis sie weiter begleitet. Die Endophlebitis ist gekennzeichnet durch eine Intimawucherung, die in das Lumen knospenartig vorspringt, die Periphlebitis durch eine geringe Rundzelleninfiltration um die Gefäße der Adventitia und der weiteren Umgebung derselben äußert. Die Elasticafärbung (Orcein-Methylenblau) zeigt ein Verwaschensein der elastischen Fasern der befallenen Gefäßwände und das Fehlen derselben im Bereiche der infiltrierten Papillarschicht, Cutis und Subcutis.

Fall II. Epidermis normal. Geringe Rundzelleninfiltration um die erweiterten subpapillaren Venen, starkes Ödem des Coriums. Die Venen der Grenze zwischen Corium und Subcutis sind großenteils in ihrem Lumen durch eine dasselbe verengende Intimawucherung charakterisiert. Das Fettgewebe zeigt eine ähnliche interstitielle Infiltration wie der erstgenannte Fall mit Epitheloidzellen, Lymphocyten und Riesenzellen. Die Veränderungen, welche hier bei der Livedo der Tuberkulösen klinisch beobachtet wurden, lassen zunächst erkennen, daß das Astwerk derselben etwas komplizierter ist als bei der von Ehrmann beschriebenen Livedo racemosa, die mit Erkrankung der Arterien einhergeht. Die Äste sind breiter und zeigen nicht die axiale Erhöhung, wenigstens nicht in dem Maße. Histologisch sehen wir eine Peri- und Endophlebitis (vermutungsweise ist die von Kerl und Hess beschriebene Thrombosierung der Venen auch durch einen sog. organisierten Thrombus, i. e. Endophlebitis bedingt). In beiden unserer Fälle besteht eine Affektion der

axialen Vene des befallenen Streifens etwas unterhalb der Grenze der Cutis und Subcutis in den breiten Septen des vielfach spezifisch veränderten Fettgewebes. Auch um die von der Tiefe aufsteigenden Arterien findet man hier und da Infiltration. Das Ganze stellt gewissermaßen ein nicht völlig zur Reife gekommenes Erythema induratum Bazin vor, bei dem ja Endophlebitiden neben Endarteriitiden vorkommen. Es ist übrigens nicht ausgeschlossen, daß in der Tiefe des Gewebes, an der Fascie noch tiefergreifende Veränderungen, die man nur bei Excisionen, die bis an die Fascie reichen, zu Gesicht bekommt, sich vorfinden.

Soweit wir bei der geringen Kenntnis der Venenpathologie sagen können, handelt es sich hier um eine Stauung, bedingt durch Verengerung der Venen des tiefen Gefäßnetzes; möglicherweise gehen auch noch Venenspasmen der anatomischen Veränderung voraus. Durch diese Okklusion staut sich das aus dem venösen Teil der Capillaren abzuführende Blut in den Capillarschlingen. Der Umstand, daß hier nicht die Zufuhr des Blutes durch die Arterie gedrosselt ist, sondern bloß der Abfluß gehemmt ist, bewirkt, daß eine größere Menge Blutes sich in den Capillaren stauen kann. Die Folge ist, daß die mit angestautem Blut gefüllten Hautpartien breiter erscheinen als in jenen Fällen, wo die Arterie verengert ist. Auch der Druck, den das tuberkulöse Infiltrat in den Interstitien des Fettgewebes auf die daselbst befindlichen Venen ausübt, dürfte zur Kompression des tiefen Netzes wohl beitragen.

Den klinischen und den pathologisch-histologischen Befunden ist also zu entnehmen, daß das der Livedo racemosa bis zu einem gewissen Grade ähnliche Bild der Livedo lenticularis bei tuberkulösen Individuen (Tuberculosa pulmonum, Erythema induratum Bazin, papulo-nekrotische Tuberkulide, Lymphomata colli) vorkommt, was gegen die ätiologische Eindeutigkeit der Livedo (Lues) spricht. Ihr ausschließliches Vorkommen bei Syphilitikern wurde übrigens von Ehrmann nicht in Anspruch genommen; er selbst wies darauf hin, daß krampfartige Zustände der Arterien ähnliche klinische Erscheinungen hervorrufen können.

1. Das histologische Bild der Livedo lenticularis ist durch ein tuberkulöses Gewebe mit Epitheloidzellen, Riesenzellen, Leukocyten im interstitiellen Fettgewebe der Subcutis, sowie durch Endo- und Periphlebitis (Tuberkulotoxine?) der tiefen Venen, Erweiterung des oberflächlichen subpapillaren Gefäßnetzes und Rundzelleninfiltration um dieselben gekennzeichnet.

2. Die Livedo racemosa bei Lues unterscheidet sich von den Fällen mit tuberkulöser Ätiologie, weil bei letzteren die Endophlebitis im Vordergrunde steht; so unterscheidet sich auch der Fall Schmidts



von den Fällen Ehrmanns, weil bei ihm eine Endophlebitis gefunden wurde.

3. Die Livedo lenticularis (Adamson) stellt gewissermaßen ein nicht völlig zur Reife gekommenes Erythema induratum Bazin dar.

Literatur.

Adamson, H. G., Livedo lenticularis. Brit. med. journ of derm. 1916, Nr. 10—12, S. 291. Ref. Derm. Zeitschr. **25**, 214. 1918. — Alexander, Arthur, Über Livedo racemosa ohne nachweisbare Lues. Derm. Wochenschr. **67**, 479. 1918. — Bruhns, C., Berl. derm. Ges. Sitz. vom 15. I. 1918, ref. Derm. Wochenschr. 1918 Nr. 14. — Ehrmann, S., Mitteilung über syph. Veränderungen der Hautgefäße Kongr. d. dtschen Gesellsch. f. inn. Med. 1905. — Ehrmann, S., Weitere Mitteilungen über syphilitische Veränderungen der Hautgefäße. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **113**, 261. 1913 — Ehrmann, S., Zur Frage der Livedo racemosa. Derm. Wochenschr. **69**. 1919. — Ehrmann, S., Differentialdiagnostischer Atlas der Hautkrankheiten und der Syphilide. 1912. Kapitel über Livedo racemosa. — Grosz, S., Wien. derm. Ges., Ber. noch nicht veröffentlicht. — Hess und Kerl, W., Über die Pathogenese der Livedo racemosa und ihr nahestehender Hautveränderungen. Derm. Zeitschr. (noch nicht erschienen). — Schmidt, K., Zur Kenntnis des Ehrmannschen Luesphänomens. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 191. 1913. — Waelsch, L., Über Livedo racemosa bei Tuberkulose. Arch. f. Derm. u. Syphilis **132**, 452. 1921.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. G. Riehl].)

Über einen Fall von einseitiger, zosteriformer Leukopathie.

Von
Dr. Alexander Randak,
Aspirant der Klinik.

(Eingegangen am 15. August 1921.)

So sehr auch die halbseitigen Leukopathieformen unser Interesse in Anspruch nehmen, so schwierig gestaltet sich naturgemäß die Beantwortung der Frage nach dem Wesen der ihnen zugrunde liegenden Vorgänge, nach ihrer Ätiologie und Pathogenese. Denn schon ihr Vorkommen ist ungemein selten. Wie die post partum erworbene Form „fast nicht" zu sehen ist, finden wir auch den partiellen einseitigen Albinismus in nur wenigen Fällen in der Literatur vertreten (Fälle von Lesser, Hutchinson, Gebert und anderen).

Diese Pigmentanomalien sind jedenfalls der Ausdruck irgendeines während der intra-, bzw. postuterinen Entwicklung erfolgten Traumas im weitesten Sinne des Wortes, soweit sie nicht letzten Endes auf Störungen im normalen Aufbau des Keimplasmas beruhen. Fraglich bleibt nur, ob wir den Angriffspunkt des Traumas, bzw. den Sitz der Anomalie ausschließlich in der Haut und ihren „Genen" zu suchen haben, oder ob den Halbseiten-Leukopathien, den erworbenen wie den mit der Keimzelle gegebenen, nicht unter Umständen bloß der Charakter und Wert eines sekundären, äußeren Symptoms einer anderweitigen Erkrankung oder Anomalie zugesprochen werden muß.

Die Untersuchung eines einschlägigen, von Herrn Hofrat Riehl in der Sitzung der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vom 10. VI. 1920 vorgestellten Patienten ergab nun das Vorhandensein einer Reihe von Anomalien, die uns für die Beurteilung der in Rede stehenden Leukopathieform nicht unwichtig erscheinen.

Krankengeschichte:

Anamnese: Über Pigmentanomalien der Haut oder Haare in der Ascendenz nichts bekannt. Von den 9 Geschwistern soll ein erwachsener, gesunder Bruder, den selbst zu sprechen uns nicht möglich war, einen „weißen Fleck" am Stamme links vorne haben. Die Geschwisterkinder und die weiteren Verwandten ohne Pigmentanomalien. Die Eltern nicht blutsverwandt miteinander. In der Familie keine Geistes- oder Nervenkrankheiten. Die übrige Familienanamnese belanglos.



Der wegen einer Dermatitis aufgenommene, in der Kindheit stets gesunde, 38jährige Mann wurde mit 6 Jahren von einem leichten Wagen überfahren, wobei die Räder quer über die Vorderflächen der unteren Extremitäten, oberhalb der Sprunggelenke, und über die Brust, oberhalb der Pigmentanomalie, hinweggingen. Etwa 3 Monate nach diesem Trauma, das ausgedehnte Suffusionen zur Folge hatte, wurde zum erstenmal eine Leukopathie an den Stellen am Thorax bemerkt, an denen sie sich heute noch vorfindet; nur soll der noch zu beschreibende pigmentarme Querstreifen im Laufe der nächsten Jahre an Breite noch zugenommen haben, sei einigen Jahren aber wieder regredient sein[1]). Die leukopathischen Stellen waren nie Sitz irgendeiner Affektion oder irgendwelcher Beschwerden wie Neuralgien, Parästhesien u. dgl.

Status praesens: Mittelgroßer, blonder Pat. von kräftigem Ernährungszustand. Keine Intelligenzdefekte.

Die rechte Thoraxseite erscheint in der Höhe der 3.—6. Rippe von einem weißen Bande eingenommen, das sich von der hinteren Axillarlinie bis auf das Sternum, und zwar etwas nach links von der Medianlinie erstreckt. Bei näherem Zusehen erweist sich dieses Band aus einer Reihe von nicht ganz scharf begrenzten, pigmentarmen bis pigmentlosen, bis ca. handtellergroßen Flecken zusammengesetzt, die zum Teil konfluieren. Die Lanugohaare, die, nebenbei bemerkt, in Glanz, Kräuselung und Dicke mit denen der korrespondierenden linken Seite völlig übereinstimmen, sind größtenteils pigmentlos, während einzelne dunkelblonde Farbe zeigen.

Ein 2. Herd, der sich gleichfalls aus mehreren kleineren, pigmentarmen bis pigmentlosen, größtenteils konfluierten Flecken zusammensetzt, bedeckt die rechte Axilla und die Innenseite des Oberarmes bis zur Mitte. Während die Achselhaare beiderseits gleichrote Farbe haben, sind die Lanugohärchen der genannten Partie des rechten Oberarmes ohne jedes Pigment.

Die 3. Lokalisationsstelle endlich liegt am Rücken rechts. In der Höhe der Spina scapulae 2 unregelmäßig, aber ziemlich scharf begrenzte Flecke nebeneinander; der rechte, an d e hintere Axillarlinie heranreichende ca. zweikronengroß, der linke ungefähr doppelt so groß. Die Lanugohärchen pigmentlos.

Nirgends eine hyperpigmentierte Randzone. Keinerlei Entzündungserscheinungen, auch nicht in der weiteren Umgebung, die wie die Haut des ganzen übrigen Körpers normale Pigmentverhältnisse aufweist. Die Oberfläche sämtlicher Flecke im Hautniveau gelegen, normal gefeldert. Die Hornschicht überall normal glatt. Konsistenz und Verschieblichkeit normal. Kein Schwinden auf Druck. Kein Dermographismus.

Albumen, Saccharum, Aldehyd negativ. Indikan vermehrt (himmelblau). WaR. negativ.

Die vorliegende Pigmentstörung mit dem erlittenen Trauma in Verbindung zu bringen, geht wohl nicht an. Das ausschließliche Befallensein der rechten oberen Stammpartie und die besondere Art der Anordnung der Flecke sprechen schon dagegen; ganz abgesehen davon, daß die Lokalisation mit dem Orte der Einwirkung des Traumas nicht übereinstimmt. Es scheint uns vielmehr wahrscheinlicher, daß diese einseitige, zosteriform gruppierte Leukopathie, die nun schon über 3 Jahrzehnte besteht, nicht im 6. Lebensjahr, in dem sie infolge genauer Beob-

[1]) Die Angaben unseres Pat. erwiesen sich leider als nicht ohne weiteres verwertbar, da probeweise an verschiedenen Tagen aufgenommene Anamnesen in manchen und dabei wesentlichen Punkten sogar entgegengesetzt lauteten.



achtung anläßlich des erlittenen Unfalles, nach Abklingen der Suffusionen zum ersten Mal bemerkt wurde, erst aufgetreten, sondern angeboren ist; somit die Manifestation einer abnormen Anlage oder einer während der intrauterinen Entwicklung von außen gekommenen Schädigung darstellt.

Da die Frage der Vererbbarkeit des Albinismus, und zwar auch des partiellen, bereits außer Diskussion steht (Adrian, Ch. und G. Davenport, Harmann und andere), müssen wir an das Bestehen einer besonderen Keimesanlage zunächst denken.

Wohl würde die Rückbildungsfähigkeit, wie sie Patient angibt, die Annahme einer Keimesanomalie (und eines intrauterin erworbenen Zustandes) als einzige und alleinige Ursache zunächst a limine ablehnen lassen. Allein die daraufhin gerichtete, an der Hand einer gelegentlich der 1. Untersuchung vorgenommenen Aufnahme nach 2 Monaten erfolgte Überprüfung verlief vollkommen negativ, ergab also vollständige Übereinstimmung und dies im Gegensatz zur Angabe des Patienten, so daß seine Behauptung, der Rückgang der Leukopathie hätte in diesen 2 Monaten weitere Fortschritte gemacht, als Täuschung erkannt werden konnte. Dagegen ist es gewiß richtig, daß die Leukopathie im Verlaufe der ersten 2 Jahrzehnte an Größe zugenommen habe; nur ist dieses Größerwerden als ein dem allgemeinen Körperwachstum entsprechendes, relatives aufzufassen. Die Unveränderlichkeit der Flecke jenseits der durch das allgemeine Wachstum gegebenen Grenzen aber gilt als eines der wichtigsten Merkmale des Albinismus.

Die Lokalisation, die mitunter einen für die Entscheidung der Frage, ob ererbt oder erworben, wichtigen Hinweis zu geben vermag, läßt sich in unserem Fall nicht verwerten. Wir wissen, daß die als Rassenmerkmale bzw. Familieneigentümlichkeiten vererbbaren Flecke bei vielen Tieren bestimmte Zonen bevorzugen; eine Tatsache, die uns bereits aus der Geschichte der Ägypter bekannt ist (Apis). Eine solche in mehreren Generationen regelmäßig wiederkehrende Lokalisation kennt auch die Pathologie des Menschen. Wir meinen die Lokalisation in der Mitte der Stirne und des Vorderkopfes, wie sie beispielsweise die Fälle Harmanns und die Schecken aus dem Nyassalande aufweisen. Unser Patient zeigt sie nicht.

Wir finden ferner keine Anomalien der Haarbildung oder Haarfärbung, keine der Nägel oder Zähne, wie solche bei Albinotischen gelegentlich vorkommen sollen (Dalpè).

So bleibt als letztes Kriterium einer auf das Keimplasma zurückgehenden Anomalie das Verhalten der Ascendenz. Allein die Verfolgung der betreffenden Verhältnisse zeitigte ebensowenig ein positives Ergebnis.

Gleichwohl müßten wir an der Tatsache des Bestehens einer, allenfalls neuen Keimesvariation festhalten, sobald es uns gelungen wäre, die Annahme, daß der vorliegenden Leukopathie ein, wenn schon nicht



im postuterinen Leben, so doch während der intrauterinen Entwicklung erworbener Prozeß zugrunde liege, auszuschließen. Dies vermögen wir nun allerdings nicht, doch spricht eine Reihe von positiven Befunden sehr für das Vorliegen einer Keimstörung.

Zuvor aber scheint es uns zweckmäßig, der Frage nach der anatomischen Stellung unserer Leukopathie näher zu treten. Zweierlei ist an dem Prozeß auffallend: Die Einseitigkeit trotz der Vielheit der Efflorescenzen und ihre zosteriforme Anordnung. Mit dieser Feststellung drängt sich uns der Gedanke an eine mit der Leukopathie irgendwie zusammenhängende Alteration des Nervensystems unwillkürlich auf.

Daß Störungen im Bereiche des Z. N. S. in der Ätiologie der post partum erworbenen Leukopathie, der Vitiligo, eine große Rolle zu spielen scheinen, dafür haben wir so manche Anhaltspunkte. Zwar vermochte die anatomische Forschung noch keinen eindeutigen Beweis für die Beteiligung des Z. N. S. beim Zustandekommen erworbener Leukopathien zu erbringen, indem die zuerst von Leloir und Déjerine behaupteten atrophischen Veränderungen an den Nerven der Haut auf Grund weiterer Untersuchungen, die ergaben, daß Degenerationsvorgänge auch in den unversehrten Nerven mehr oder weniger zahlreich vorkommen (S. Mayer), an Beweiskraft einbüßten. Doch selbst wenn keine auffälligen Veränderungen an den Hautnerven nachweisbar wären (Marc und andere), müßten wir, der Unzulänglichkeit der heutigen Untersuchungsmethoden uns wohl bewußt, den negativen Befunden jede Beweiskraft absprechen. So sind wir denn bei der Beurteilung der Frage nach der Rolle des N. S. beim Entstehen eines leukopathischen Prozesses vorläufig auf die Ergebnisse des Experimentes und der klinischen Beobachtung angewiesen.

Hier erinnern wir uns an die Mitteilung Montesanos, der bei Affen nach Abtragung einer Partie des Frontoparietallappens des Gehirnes Pigmentveränderungen, ähnlich der Vitiligo des Menschen, zu erzielen vermochte. Ehrmann und Frisch konnten durch einfache Nervendurchtrennung Farbenveränderungen bei Fischen bzw. Fröschen hervorrufen. Blaschko erwähnt einen Epileptiker mit deutlichem Hervortreten einer symmetrischen, für gewöhnlich kaum sichtbaren Vitiligo der Radialkanten der Hände nach jedem Anfall. Hierher gehört auch der Fall Emerys, einen Patienten betreffend, bei dem im Anschluß an eine Petroleumvergiftung eine multiple Neuritis und in ihrem Verlauf eine akute Vitiligo auftrat. Als Beispiel einer Vitiligo nach einem psychischen Insult sei der mit traumatischer Neurose behaftete Patient Hesses geführt, ein Soldat, bei dem wenige Stunden nach einem heftigen Schreck mehrere pigmentarme Flecke auftraten. Die Sensibilität wurde herabgesetzt gefunden. Wir weisen hin auf die Fälle von Vitiligo nach



Verletzung größerer Nervenstämme wie Plexus brachialis und andere (Eulenburg) und möchten den Fall Chajes hervorheben, in dem das Auftreten der Leukopathie mit dem einer Alopecie vergesellschaftet war; eine Kombination, besonders interessant und für uns doppelt wertvoll, da es Joseph gelungen ist, die Alopecia areata durch Durchschneidung des 2. Halsnerven peripher vom Ganglion intervertebrale experimentell zu erzeugen, und Riehl in anderen Fällen innerhalb der haarlosen Partien zur Zeit der Progredienz des Prozesses Störungen der Schweißsekretion nachweisen konnte. Lebrun erwähnt ein 3jähriges Mädchen mit Meningitis tuberculosa, in deren Verlauf absolut symmetrische Vitiligoflecke auf den Wangen auftraten. Die Korrelation zwischen dem Auftreten einer Vitiligo und Erkrankungen des Uvealtraktes ist den Ophthalmologen schon längere Zeit bekannt. So berichtet Erdmann über einen einschlägigen Fall, der konform mit der Besserung der Chorioiditis auch Rückgang der Vitiligo zeigte. Man fand ferner Vitiligo bei Potatoren mit peripheren Alkoholneuritiden, und man sah sie bei anatomisch nachweisbaren Läsionen des Z. N. S., auffallend häufig bei der Syringomyelie und der Tabes im präataktischen Stadium. Hier so häufig, daß ihr von Lebrun geradezu die Bedeutung eines prämonitorischen Symptoms der Ataxie zugesprochen wurde . . .

Wenn wir nun auch nicht übersehen wollen, daß erworbene Leukopathien ebensogut im Verlauf und Gefolge schwerer Stoffwechselstörungen, bei Erkrankungen des Magendarmtraktes, nach konsumierenden Infektionskrankheiten usw. wiederholt zur Beobachtung kamen, so kann andererseits die Lehre von der Bedeutung des Nervensystems für die Ätiologie und Pathogenese der Vitiligo (Leloir, Thibierge und andere) nach diesem Stande der Dinge kaum mehr abgelehnt werden. Dazu kommt, daß auch Parästhesien von seiten der Hautnerven (als Prodromalsymptom einer symmetrischen, gürtelförmigen Vitiligo in der Taillengegend in Fritz Spielers Fall) und Funktionsstörungen in der Tat festgestellt werden konnten (Leloir, Déjerine, Königstein, Thibierge u. a.).

Dieselben Verhältnisse müssen nun offenbar auch für gewisse Fälle von Albinismus, nämlich für die analogen angeborenen Leukopathien Geltung haben. Die Läsion des N. S. als irgendwie auslösenden Faktor vorausgesetzt, werden sich Vitiligo und Albinismus, abgesehen von der Ätiologie des Nervenprozesses, dann eben durch zwei Momente voneinander unterscheiden: den Zeitpunkt des Einsetzens der Störung und infolgedessen durch das Verhalten der Flecke selbst. Dort Wandelbarkeit, was Zahl, Größe und Pigmentgehalt betrifft, entsprechend der Pro- und Regredienz des Nervenprozesses, hier entsprechend seiner Abgeschlossenheit absolute Unveränderlichkeit.

Welche Ergebnisse brachte nun die Untersuchung des N. S. unseres Patienten?

„Der allgemeine Nervenbefund ergibt außer einer erhöhten vasomotorischen Erregbarkeit keine Besonderheit. Im Bereiche der pigmentarmen Hautpartien besteht hingegen eine sichere Herabsetzung der Empfindung für Schmerz und taktile Sensibilität; der Temperatursinn erscheint in den betreffenden Regionen normal. In der Reaktion der Hautgefäße besteht scheinbar kein Unterschied" (Doz. Dr. Biach). Doch besteht wohl eine anatomische Übereinstimmung zwischen Leukopathie und Sensibilitätsstörung am 2. und 3. Herd, nicht aber im Bereiche des erstgenannten bandförmigen Herdes. Denn die Untersuchung des normal pigmentierten Grundes, in dem die weißen Flecke gebettet liegen, ließ die gleiche Sensibilitätsstörung feststellen, wobei die obere Grenze mit der Höhe des Bandes zusammenfällt, während sie sich vorne nach abwärts zu, über die untere Grenzlinie desselben, in Form einer Ausbuchtung verfolgen läßt, deren Kuppe in der Parasternallinie den Rippenbogen schneidet. Außerdem liegt eine hypästhetische Zone von ca. Fünfkronenstückgröße in normal pigmentierter Haut, nämlich an der Außenseite des rechten Oberarmes, an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel. Hier wie dort „ist am meisten die Schmerzempfindung herabgesetzt, weniger die Berührungsempfindung; der Temperatursinn erscheint normal".

Auf Grund dieser Befunde läßt sich auch ohne die unmöglich gewesene histologische Untersuchung der Naevus Voerner ausschließen, die Annahme einer Beziehung zwischen unserer Leukopathie und einer Alteration des Nervensystems nicht von der Hand weisen. Die Halbseitigkeit des Prozesses und die zosteriforme Gruppierung der Flecke weisen dabei auf das Zentralnervensystem als Sitz der primären Läsion hin.

Daß sich die Sensibilitätsstörungen nicht an allen drei Herden genau auf die leukopathischen Stellen beschränken, daß sich außerdem eine Stelle vorfindet, die wohl eine Sensibilitäts-, aber keine Pigmentstörung aufweist, kann nicht wundernehmen, da nach unseren Anschauungen die einzelnen Empfindungsqualitäten durch verschiedene Nervenelemente vermittelt werden, über deren Beziehung zu jenen Elementen, durch deren Alteration eine Leukopathie gegebenenfalls verursacht und ausgelöst wird, überhaupt noch nichts bekannt ist.

Eine Unterfunktion der Schweißdrüsen an den albinotischen Stellen, wie sie Chabrier, Leloir, Kaposi und andere bei der Vitiligo auf Pilocarpin sahen, Marc und andere vermißten, vermochten wir nicht zu verzeichnen. Dagegen fiel uns auf, daß die Haut in ihrer Totalität überhaupt nicht ansprach, ein Umstand, auf den wir noch zurückkommen werden.

Läßt sich auch über den Zeitpunkt des Einsetzens der Störung im N.S. nichts Sicheres aussagen, so ist vielleicht ein Augenbefund für die Beurteilung dieser Frage von Wert. Die an der zweiten Augenklinik vorgenommene Untersuchung des Uvealtraktes ergab „... jederseits Bestehen eines Conus inferior und eines myopischen Astigmatismus" (Dr. Rußbacher). Beim Conus inferior nun scheint es





sich um eine Keimesvariation zu handeln, deren besondere Stellung unter den Sicheln am Sehnervenrande zuerst von E. Fuchs erkannt wurde. Während aber Fuchs diesen Konus noch für einen angeborenen Defekt in der Aderhaut hielt, betrachtet es A. Elschnig auf Grund seiner anatomischen Studien als feststehend, daß er „eine auf Grund mangelhafter Anbildung der Skleren erworbene Anomalie ist". (Graefes Archiv f. Ophthalm. **51**, **56**). Mit dem Conus inferior sehen wir eine Reihe anderer Anomalien des Auges einhergehen, wie z. B. rudimentäre Entwicklung der Chorioidea und infolgedessen Fehlen des Pigmentepithels am Sichelrande, wodurch der eigentliche Konus zu der großen, ophthalmoskopisch sichtbaren Sichelfigur verbreitert wird. „Der Pigmentgehalt der Augenmembranen ist in der dem Konus angrenzenden Funduspartie immer geringer als in entgegengesetzter Richtung; der Fundus hat im unteren Bereiche albinotische Beschaffenheit." Weiter finden sich fast konstant myopischer Astigmatismus und (mikroskopisch nachweisbare) Anomalien der Sehnerven selbst.

Wenn wir auch über die der „mangelhaften Anbildung der Sclera" zugrunde liegenden ursächlichen Momente nichts wissen, nichts über die Erblichkeitsverhältnisse und über die Bedeutung der Konsanguinität usw. für das Auftreten des Conus inferior, so meinen wir doch nicht fehlzugehen, wenn wir diese Sichelbildung als Ausdruck einer Keimesanomalie ansprechen. In dieser Annahme werden wir bestärkt durch die Angabe Elschnigs, den Conus inferior unter 481 untersuchten Fällen 25 mal, also in nahezu 5,2% der Fälle gesehen zu haben; ein für eine von außen kommende, zufällige Störung denn doch zu hoher Prozentsatz.

Ist aber die weiße Sichel nach unten keimplasmatischen Ursprungs, dann hat vermutlich auch die Störung im normalen Aufbau des Zentralnervensystems dieselbe Genese, sofern es gestattet ist, beide Prozesse ätiologisch in eine Linie zu stellen.

Auch das Nichtansprechen der Schweißdrüsen der Haut auf Pilocarpin 0,01 intravenös scheint uns in diesem Zusammenhang beachtenswert. Leider steht uns kein Mittel zur Verfügung, die Schweißdrüsen von den spinalen Zentren aus zu beeinflußen, und so fehlte uns die Möglichkeit, unsere Vermutung zu beweisen, daß hier offenbar eben diese Zentren mangelhaft entwickelt sind, infolgedessen auch die von den betreffenden Ganglienzellen peripherwärts ziehenden Nervenfasern, und deshalb kein Ausschlag auf das peripher angreifende Pilocarpin. Dabei setzen wir allerdings die Tatsache des Vorhandenseins der Schweißdrüsen in der Haut als gegeben voraus. Aber, sollen wir annehmen, daß die Drüsen fehlen, die ihre Tätigkeit beherrschenden und regulierenden Nervenapparate dagegen voll entwickelt sind? Ebensowenig kann das Pilocarpin für das Ausbleiben der Reaktion ver-



antwortlich gemacht werden, da unser Patient reichlichste Speichelproduktion aufwies.

Wohl wissen wir über den Bau und das Verhalten des Zentralnervensystems bei Albinotischen noch sehr wenig, das Vorkommen zentraler Hypoplasien ist aber erwiesen. Wir wollen die Existenz der von mancher Seite behaupteten, von anderen wieder geleugneten Intelligenzdefekte dahingestellt sein lassen. Die darauf gerichteten, negativen Untersuchungsergebnisse beweisen jedenfalls bloß, daß Intelligenzdefekte nicht regelmäßig vorkommen. Dagegen ist z. B. das relativ häufige Vorkommen von Taubheit bei albinotischen Hunden schon in der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts bekannt gewesen (Buffon). Über die gleiche Beobachtung an Katzen berichteten Blumenbach und später Darwin. Rawitz[1]) endlich gelang der wichtige Nachweis, daß solchen Tieren das Cortische Organ fehlt und die Hörsphären in den Lobi temporales atrophisch sind. Wir finden also bei Albinotischen in der Tat selbst partielle Aplasien im Bereiche des Zentralnervensystems.

Daß die Herabsetzung einzelner Empfindungsqualitäten in unserem Falle ebensogut durch eine Hypoplasie der entsprechenden Zentralapparate bedingt sein kann, ist klar.

Da unsere Leukopathie, wie dargelegt, letzten Endes offenbar zentralen Ursprungs ist, so möchten wir also nicht anstehen, auch sie als Fernsymptom einer Hypoplasie gewisser, uns noch unbekannter Elemente des Zentralnervensystems zu deuten. Jene aber, die auf dem Boden der Determinantentheorie stehen, hätten dann in unserer Pigmentanomalie zwar nicht eine „Genodermatose" zu sehen, wohl aber eine Genoneurose, deren Bestehen sich uns durch die Hautsymptome der Leukopathie, Sensibilitäts- und Sekretionsstörung kundgibt. Ob und inwieweit dabei neben der Anlage noch zufällige, äußere Einflüsse als auslösende Momente in Betracht kommen, entzieht sich zwar derzeit noch unserer Beurteilung, ist aber zu erwägen. Dies um so mehr, als ja die Annahme einer Anlage allein zur Erklärung einer Reihe von Außeneigenschaften beim Menschen ebenso wie bei Tier und Pflanze vielfach nicht hinreicht, den zufälligen Außenbedingungen vielmehr oft sogar eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt.

Es wäre immerhin denkbar, daß der abnorme Nervenzustand eine Art pathologischer Disposition abgibt, so daß dadurch gewisse Stoffwechselprodukte körpereigener oder -fremder Zellen, den Schwellenwert der Reizwirkung erreichend, eine Leukopathie in Erscheinung treten lassen. Liegen aber die Verhältnisse tatsächlich so,

[1]) Morphologische Arbeiten. Herausgeg. v. G. Schwalbe. Bd. 6, H. 3 und Verhandl. d. Berl. Physiol. Ges., 21. V. 1897.



dann besteht die Möglichkeit, daß jene Anomalien im Zentralnervensystem, deren Vorhandensein das Auftreten dieser Leukopathieformen zur Voraussetzung hat, gegebenfalls latent bestehen bleiben oder aber erst spät manifest werden. Andererseits müßte unter diesen Umständen selbst die Rückbildungsfähigkeit einer Leukopathie als Symptom einer Genoneurose zugegeben werden. Es wäre also zu erwägen, ob nicht so manche „Vitiligo" keimplasmatischen Ursprunges ist. In dieser Ansicht werden wir noch durch die Tatsache bestärkt, daß Ähnliches bei kong. Leukopathien anderer Systemstellung in der Tat vorzukommen scheint. Die Fälle Joseph Jones wenigstens, eine Familie betreffend, in der die Neigung zur Unterpigmentierung bald als universeller oder partieller Albinismus, bald als Vitiligo sich äußerte, sprechen jedenfalls ebensowenig dagegen als Pearsons Figialbino, in dessen Haut im Laufe der Jahre zahlreiche Pigmentflecke auftraten.

Wegen Raummangel mußte von einer ausführlichen Literaturangabe abgesehen werden.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien. [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. G. Riehl].)

Atypische Formen der colliquierenden Hauttuberkulose.

Von

L. Arzt und L. Kumer,
Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 15. August 1921.)

Die Tuberculosis colliquativa (Scrophuloderm) ist die häufigste und gleichzeitig auch am wenigsten formenreiche Art der Hauttuberkulose, ihre Diagnose bereitet nur ganz ausnahmsweise Schwierigkeiten und ihre Kenntnis ist nicht nur dem Fachdermatologen geläufig, sondern allgemein ärztliches Gemeingut. Ihre Entstehung erfolgt gewöhnlich durch Übergreifen von benachbarten, tuberkulös erkrankten Organen auf die Haut, oder auf dem Wege der Lymphgefäße, mit einem Worte, die meisten Fälle von Tuberculosis colliquativa gehören dem Typus der „sekundären Scrophulodermata“ an.

Das gleiche Krankheitsbild kann auch hervorgerufen werden durch Verschleppung von Tuberkelbacillen auf dem Blutwege, ja es ist sogar wahrscheinlich, daß diese Art der Entstehung nicht so selten ist, wie es nach den Literaturangaben den Anschein hat. Die Schwierigkeit liegt nur darin, den Beweis dafür zu führen, daß die Ansiedlung der Tuberkelbacillen in der Haut gerade auf diesem Wege erfolgt ist und andere Entstehungsmöglichkeiten auszuschließen. Diesen Forderungen werden nur einzelne Fälle gerecht. Legen wir für die Beurteilung der hämatogen entstandenen Tuberculosis colliquativa Fälle das strengste Maß der Kritik an, so bleiben nur ganz spärliche Beschreibungen beweisend, von denen wiederum die wenigsten die deutsche Literatur verzeichnet.

Am häufigsten scheint diese Form der Hauttuberkulose im Kindesalter aufzutreten (Fälle von du Castel, Feulard I, Feulard II, Pringle, Malcolm Morris, Haslund, A. Kraus, Török II und III, De Aya, Leiner und Spieler I und II) darunter ein 6 Monate alter Knabe.

Seltener wurde diese Erkrankungsform an Erwachsenen beobachtet (Fälle von Vidal, Wick, Coppez, Hallopeau und Roy, Lahaussois, Schmidt, Török I, Hallopeau und Dainville). Und auch diese Beschreibungen betrafen vor allem Patienten im 2., 3. und anfangs des 4. Dezenniums, im späteren Alter, im 5. und 6. Jahrzehnt, scheint die auf hämatogenem Wege disseminierte Tuberculosis colliquativa nicht vorzukommen.

Wie der Lupus disseminatus tritt auch die Tuberculosis colliquativa disseminata ab und zu im Anschluß an fieberhafte Erkrankungen auf (Masern, Varicellen, Bronchitis). Die Individuen, die von dieser Form der Hauttuberkulose ergriffen werden, sind oftmals tuberkulös belastet, leiden vielfach noch an manifesten



tuberkulösen Erkrankungen innerer Organe oder haben solche in ihrer Jugend mitgemacht. Doch auch bei anscheinend ganz gesunden Leuten kann die hämatogene Aussaat der Tuberkelbacillen in die Haut die Ausbildung von Scrophulodermata verursachen. Die sich nun entwickelnde Tuberculosis colliquativa ist die einzige Form der Hauttuberkulose, die bei dem Patienten zur Beobachtung kommt, oder kombiniert sich mit anderen Arten wie Lichen scrophulosorum (Feulard I), Lupus vulgaris (A. Kraus), Tuberculosis verrucosa cutis und papulo-nekrotischen Tuberkuliden (De Aya, Hallopeau und Roy). Wenn auch im Beginn der Erkrankung meist mehrere Knoten auf einmal zur Ausbildung gelangen, so kommt es gewöhnlich im weiteren Verlaufe zu immer neuen Nachschüben, die mit verzweiflungsvoller Hartnäckigkeit oft jahrelang anhalten können.

Die durch hämatogene Tuberkelbacillenaussaat verursachten Tuberculosis colliquativa-Knoten unterscheiden sich in nichts von den auf anderen Wegen entstandenen Scrophulodermata. Es kommt zu einer wechselnden Anzahl von subcutanen oder cutanen Tumoren, die sich allmählich vergrößern, sich mehr und mehr verflüssigen und dann durchbrechen. Die erbsen- bis apfelgroßen, gelben, eitrigen Inhalt enthaltenden, sich bei cutaner Lage elastisch anfühlenden Knoten sind schmerzlos, oft erst durch den tastenden Finger zu entdecken, zeigen primär keine Zeichen von Entzündung. Ab und zu findet man an einem Patienten geschlossene Knoten, perforierte Scrophulodermata, aus solchen entstanden Ulcerationen und Narben gleichzeitig. Die Lokalisation der Tumoren ist im allgemeinen eine wahllose, jede Hautpartie kann ergriffen werden. Doch gibt auch die Durchsicht der Literatur Török recht, der die besondere Vorliebe der Lokalisation „embolischer tuberkulöser Prozesse" an den Extremitäten hervorhebt.

Der Allgemeinzustand der Patienten wird meist von den gleichzeitig bestehenden Erkrankungen innerer Organe bestimmt.

Im Falle Hallopeau und Dainville zeigten die Tuberkelbacillen eine besondere Vorliebe für die Ansiedlung in der Haut und den Knochen, trotz 25jähriger Dauer der Erkrankung erwiesen sich, wie die Autoren besonders hervorheben, die Lungen gesund.

Die meisten Fälle waren fieberfrei, in einigen besonders schweren erreichte die Körpertemperatur 39° (Lahaussois, Haslund), wie dies auch manchmal bei ausgebreitetem Lupus vulgaris beobachtet wird.

Der Hautprozeß beeinträchtigt manchmal den Zustand der Kranken nicht allzuschwer, in der Mehrzahl der beschriebenen Fälle heilten die Hautveränderungen nach mehr oder minder langem Bestande teils spontan, teils infolge durchgeführter Therapie, unter Bildung charakteristischer Narben ab. Es liegt in der Natur der Erkrankung, daß ein oder der andere Patient ihr auch zum Opfer fiel, so der Fall Lahaussois, den dieser Autor als tuberkulöse Bacillämie auffaßt (Zieler) und der Fall Vidal an Miliartuberkulose der Lungen.

Die histologische Untersuchung der Knoten ergab in den Fällen, in denen sie durchgeführt wurde, für Scrophuloderm charakteristische Bilder, ohne hervorhebenswerte Besonderheiten. Die angestellten Tierversuche waren durchwegs positiv (Lahaussois, Coppez, A. Kraus). Lahaussois gelang es auch, kulturell Tuberkelbacillen zu züchten. A. Kraus fand bei seinem Falle in Präparaten jüngerer Knoten 3—6 Tuberkelbacillen im Schnitt, während in den Fällen Haslund und Hallopeau und Roy im Eiter keine Tuberkelbacillen nachweisbar waren.

Im folgenden soll eine Beobachtung beschrieben werden, die einige vom gewöhnlichen Bilde abweichende Erscheinungen aufweist.



Krankengeschichte: 30jährige Patientin.

Anamnese: Familiengeschichte belanglos. Pat. ist ein Achtmonatkind, litt in der Kindheit an Fraisen, danach fast vollkommene Blindheit. Später besserte sich ihr Sehvermögen.

Seit dem 10. Lebensjahre sich anfänglich alle 5—6 Wochen, später alle halben Jahre wiederholende, epileptische Anfälle. Menses vom 15. Lebensjahre ab, seit 2 Jahren ausgeblieben. Vor 4 Jahren rechtsseitiger Lungenspitzenkatarrh. Seit einem halben Jahr starke Abmagerung trotz Heißhungers und verhältnismäßig reichlicher Ernährung. Seit 5 Monaten starke Augen- und Kopfschmerzen, die anfallsweise, meist morgens und abends, auftreten und ab und zu Brechreiz. Das linke Auge soll in letzter Zeit stärker hervorgetreten sein. Seit 5 Monaten Knoten unter der Haut der Extremitäten, über deren Entstehung weder die Pat., noch deren Angehörige nähere Angaben machen können.

Status praesens: Geistig und körperlich zurückgebliebenes Individuum. Abendliche Temperatursteigerungen bis 38,3°.

Rechte obere Thoraxhälfte bleibt bei Atmung zurück. Relative Schallverkürzung über der rechten Fossa supraspinata, daselbst verlängertes Respirium. Sonst normale Perkussions- und Auscultationsverhältnisse. Augenspiegelbefund: Sehnervenatrophie nach Chorioretinitis.

Hautstatus: An den Streckseiten beider oberen Extremitäten findet man cutan und subcutan gelegen je 12 und 20 sich prall elastisch anfühlende Knoten von Kirschkern- bis Haselnußgröße. In der Subcutis sind sie verschieblich, die bedeckende Haut läßt sich bis zu einem gewissen Grade abheben. Die größeren Tumoren stülpen die Haut leicht vor, die kleineren sind erst durch Betasten zu entdecken. In der Umgebung der Knoten ist keine Veränderung des Gewebes festzustellen, die bedeckende Haut ist bei den meisten völlig normal, nur über einigen der größeren Tumoren ist sie in geringem Maße hyperpigmentiert und schuppt leicht. Die Knoten sind weder spontan noch auf Druck schmerzhaft. Ganz gleiche Veränderungen zeigen sich an den Streck- und Innenseiten der Oberschenkel, sowie ad nates, wo zahlreiche Knoten sich vorfanden; 3 Tumoren sind in der Unterbauchgegend gelegen.

Die Probepunktion eines Knotens förderte dicken, gelben Eiter zutage, in dem sich weder im Ausstrichpräparat (nach Gram und Weichselbaum) noch kulturell (Agar und Maltoseagar) Mikroorganismen nachweisen ließen. Ein Knoten am linken Oberarm wurde in toto excidiert und der histologischen Untersuchung zugeführt, über die später berichtet wird.

Decursus: Während zur Zeit der Excision des Knotens die Pat. noch zu Fuß unsere Ambulanz aufsuchte, ist sie 2 Wochen später bereits bettlägerig, Fieber und Schwäche nehmen zu und nach weiteren 4 Wochen kommt sie unter den Erscheinungen einer Meningitis tuberculosa ad exitum.

Auszug aus dem Obduktionsbefund (Prof. Wiesner): Alte eingedickte, verkäste Herde über beiden Lungenoberlappen. Subakute Miliartuberkulose in Lungen und Leber. Solitärtuberkel an der Oberfläche der linken Kleinhirnhemisphäre und in der linken Hälfte der Brücke des Gehirns (basale Meningitis[tbc ?]). Gallengangtuberkulose der Leber. Multiple, zum Teil von einem dicken, gelbweißen Eiter ausgefüllte hanf- bis kirschkerngroße Herdchen im subcutanen Fettgewebe, gegen die Umgebung durch eine graue, derbe, innen gekörnte Membran abgeschlossen.

Zur histologischen Untersuchung kamen 3 Knoten, die übereinstimmenden Aufbau zeigten. An der Grenze zwischen Cutis und Subcutis findet sich ein abgesackter, scharf begrenzter Herd, der in seinem äußersten Anteil von dichten, zirkulär angeordneten Bindegewebszügen begrenzt wird. Nach innen zu sind



stellenweise dieser Kapsel typische Tuberkelknötchen aus Epitheloid- und Riesenzellen mit wenigen peripher gestellten Lymphocyten angelagert. Gegen das Zentrum hin verliert sich der zellige Aufbau und tritt an seine Stelle eine homogene, sich rötlich färbende Masse: Verkäsung. Das über und um den Knoten liegende Gewebe ist im wesentlichen unverändert. Tuberkelbacillen ließen sich im Schnitt nicht nachweisen.

Bei der ersten Untersuchung der Pat. konnte eine sichere Diagnose nicht gestellt werden. Die prall elastische Konsistenz der Knoten und ihre scharfe Umgrenzung wies auf eine abgesackte Flüssigkeitsansammlung im subcutanen Fettgewebe hin; differentialdiagnostisch kamen Echinokokkus, Fremdkörpertumoren infolge vielleicht vorhergegangener selbstgemachter Morphiuminjektionen, subcutane, abgesackte Abscesse erst näher festzustellender Ätiologie in Betracht. Daß es sich um eine Erkrankung auf tuberkulöser Grundlage handeln würde, war unwahrscheinlich, gegen ein Erythema induratum auch atypischer Form sprachen gewichtige Gegengründe und für eine Tuberculosis colliquativa fehlte die Durchbruchstendenz und die bei so ausgebreiteter Lokalisation zumindest an einem oder dem anderen Knoten zu erwartende Veränderung der bedeckenden Haut.

Erst die histologische Untersuchung eines excidierten Knotens brachte Klärung in ätiologischer Hinsicht.

Wir haben es also, wie im vorstehenden gezeigt wurde, in unserem Falle mit einer disseminierten Form der colliquativen Tuberkulose zu tun, einer Erkrankung, die, wie Zieler bemerkt, „zweifellos nicht selten ist, nur ist der Nachweis der hämatogenen Entstehung wesentlich seltener zu erbringen“. In unserem Falle ist die hämatogene Aussaat der Tuberkelbacillen die einzig mögliche Erklärung für die Entstehung der multiplen Knoten, aber nicht dies ist der Grund für die Veröffentlichung unseres Falles, auch nicht, daß diese Tuberkuloseform an einem älteren Individuum zur Beobachtung gekommen ist, während die meisten veröffentlichten Fälle Kinder betrafen — der Verlauf der Erkrankung ist bei unserer Patientin ein so außergewöhnlicher, daß klinisch die sonst so leichte Diagnose Scrophuloderma nicht gestellt werden konnte.

Die in der Subcutis liegenden, eiterhaltigen Scrophulodermata verwachsen für gewöhnlich allmählich mit der Cutis, diese verdünnt sich und perforiert an der konvexesten Stelle, mit einem Wort, die Knoten wachsen von der Tiefe gegen die Oberfläche. Dies ist der normale Verlauf und die gewöhnliche Art der Ausheilung. In unserem Falle ist nichts davon zu bemerken. Den selbst haselnußgroßen Knoten fehlt jede Tendenz zum Weiterwachsen, im Gegenteil, mächtige Schichten Bindegewebes kapseln das tuberkulöse Gewebe ein, das Zentrum verkäst in der Folge, und die Knoten bleiben als keine Reaktion hervorrufende Gebilde, als eine Art Fremdkörper in der Subcutis liegen. Es ist auch unwahrscheinlich, daß bei längerem Amlebenbleiben der Patientin der Durchbruch nach außen jemals erfolgt wäre, dazu waren die die Knoten abkapselnden Bindegewebsschichten bereits zu mächtig, viel



eher ist anzunehmen, daß die Knoten mit der Zeit geschrumpft, und dann eine andere, bei tuberkulösen Erkrankungen beliebte regressive Metamorphose eingegangen wären: die Verkalkung. Dafür spricht ein in der Literatur ziemlich vereinzelter Fall von A. Kraus, der eine multiple, aus unregelmäßig über den Körper verstreuten Einzelherden bestehende Affektion tuberkulöser Natur mit Übergang in Verkalkung behandelt.

Auch im Falle Kraus hatte die bestehende Tuberkulose keine Tendenz zum Durchbruch nach außen und ging allmählich in Verkalkung über.

Ein zweiter, in der dermatologischen Literatur ziemlich allein dastehender Fall, der nur in der Gruppe der Tuberculosis colliquativa eingereiht werden kann, bei dem es sich um die Entstehung von klinisch wie auch histologisch an Scrophulodermata erinnernden Hautveränderungen nach Tuberkulininjektionen handelt, soll im folgenden beschrieben werden.

Krankengeschichte: 18jährige, gesund aussehende Patientin. Wegen einer Iritis tuberculosa am linken Auge wurde Pat. von Jänner bis September 1919 mit Tuberkulininjektionen (mit welchem Präparate war nicht feststellbar) behandelt. Die Kur hatte vollen Erfolg, ohne daß an den Injektionsstellen Veränderungen aufgetreten wären. Wegen Rezidiv der Iritis wurden der Pat. von April bis Juni 1920 abermals Tuberkulininjektionen (Tuberkelbacillenemulsion Koch, Neutuberkulin, Serotherap. Institut Wien) verabreicht. Die Injektionen wurden am Rücken, den Ober- und Unterarmen und am Oberschenkel ausgeführt; während sie anfänglich gut vertragen wurden, trat nach den späteren Injektionen an den Injektionsstellen eine entzündliche Rötung und Schwellung auf. Schließlich kam es zu Fluktuation und nach 4—6 Wochen zum Durchbruch der Abscesse. Es muß noch erwähnt werden, daß die Behandlung von vollkommen fachkundiger Stelle durchgeführt wurde und unsteriles Arbeiten ausgeschlossen werden kann.

Status praesens: Am Rücken, an den Oberschenkeln, Ober- und Unterarmen finden wir an den Stellen der früher ausgeführten Injektionen Krankheitsherde, die ein verschiedenes Alter und verschiedene Höhestadien zeigen, deren Aussehen aber ein solches ist, daß sie trotzdem auf die gleiche ätiologische Ursache zurückzuführen sind. Beiderseits der Wirbelsäule entlang liegen in symmetrischer Anordnung je 5 Krankheitsherde, die das Aussehen perforierter Scrophulodermata aufweisen; man sieht fluktuierende, oberflächlich gelegene Abscesse mit fehlenden Entzündungserscheinungen in der Umgebung, Fisteln, deren Ränder matsch und livid rot verfärbt sind und verstrickte Narben. Am linken Oberarm liegen 2 kronengroße Stellen, an denen bläulichrote, auf Druck einen bräunlichen Farbenton aufweisende Infiltrate die normale Haut ersetzen. Am linken Unterarm findet man 2 ebensogroße, mit den tieferen Schichten verwachsene, von einer lividen Zone umgebene, leicht eingesunkene Narben. Am Oberschenkel rechts und links zwei ähnliche Herde.

Decursus: Die Krankheitsherde zeigen geringe Tendenz zur Spontanheilung. Nach Entleerung des Eiters blieben livid rotgefärbte, infiltrierte, schuppende Stellen zurück, von denen einzelne mit dem anliegenden Fettgewebe oder der Fascie verwachsen waren. Da bis Jänner 1921 die Spontanheilung noch nicht eingetreten war, wurden die entstellenden Herde an den Unterarmen in toto excidiert, die übrigen Veränderungen mit Quarzlampendruckbestrahlung behandelt,



worauf ein allmähliches Abklingen der Erscheinungen eintrat. Juni 1921 vollkommene Heilung mit glatter Narbenbildung.

Histologische Untersuchung: (Hämalaun-Eosin, van Gieson, elastische Fasern nach Pranter). Die Excision aus den Randpartien der zerfallenden Herde ergab, daß über den erkrankten Partien die Epidermis vollkommen fehlt. In der Cutis, auch jene Anteile, welche von der Epidermis überzogen sind, unterminierend, spielt sich ein Krankheitsprozeß ab, der vorerst im Auftreten von Lymphocyten, vereinzelt auch polynuclearen Leukocyten und Plasmazellen besteht. Im späteren Verlaufe kommt es dann zu einem Zellzerfall und auch zum Auftreten homogener sich rötlich färbender Massen. In den Randpartien dieser als Einschmelzungsprozeß zu deutenden Veränderung tritt Zellanhäufung auf, an Knotenform erinnernd, vor allem aus Lymphocyten und reichlich Riesenzellen, die aber nicht ausgesprochenen Langhansschen Typus zeigen. Riesenzellenbildung findet sich aber auch sonst verstreut in den tieferen Schichten der Cutis. Eine zweite Excision, aus dem Rücken stammend, zeigt in der Subcutis wieder neben einem entzündlichen Prozesse das Auftreten von Zerfallsveränderungen. Knötchen und Riesenzellenbildung kann an dem kleinen Gewebsstück (der größere Teil wurde zum Tierversuch verwendet) nicht festgestellt werden. Das histologische Präparat, einer 3. Excision zeigt zweierlei Veränderungen. So findet sich vor allem an der Grenze zwischen Cutis und Subcutis oder im subcutanen Fettgewebe eine ausgedehnte Hämorrhagie, daneben spielt ein zweiter Prozeß, der durch das Auftreten scharf umschriebener Knötchen charakterisiert ist. Überwiegend findet man diese Knötchen im Stratum reticulare; sind sie aber mehr oberflächlich gelagert, dann ist meist eine perifolliculäre Anordnung feststellbar. Von ausgesprochen rundem Bau setzen sie sich aus Epitheloidzellen und peripher angeordneten Lymphocyten zusammen. Das Auftreten von Riesenzellen ist verhältnismäßig reichlich, doch erinnern dieselben vielmehr an Fremdkörperriesenzellen als an typisch Langhanssche Formen. Die Durchmusterung einer ganzen Anzahl von Schnitten auf Tuberkelbacillen und Muchsche Granula war ergebnislos.

Zusammenfassend ergibt die histologische Untersuchung einerseits einen Einschmelzungsprozeß, der manche Ähnlichkeit — aber auch nur solche — mit einem Scrophuloderm besitzt, andererseits aber von Bindegewebe scharf umschlossene Knötchenbildungen, die an Bilder erinnern, wie sie Zieler bei seinen experimentellen Arbeiten mit Tuberkulinen und Abbauprodukten von Tuberkelbacillen erhielt.

Bei einer tuberkulös belasteten Patientin bildeten sich auf Injektion mit Neutuberkulinbacillenemulsion an den Injektionsstellen Veränderungen aus, die klinisch als tuberkulöser Natur, als Scrophulodermata und Folgezustände nach solchen anzusprechen waren. Die histologische Untersuchung ergab das Vorhandensein tuberkulösen Gewebes mit Verkäsung. Wie zu erwarten gewesen war, brachte auch die histologische Untersuchung keine absolute Klärung des Krankheitsbildes, sie bewies nur, daß ein Gewebe von für Tuberkulose eigenartigem Aufbau vorlag; dem negativen Bacillennachweis im Schnitte kommt ja nur eine beschränkte Beweiskraft zu.

Zur weiteren Klärung des Falles wurden der Patientin verschiedene reizende Körper subcutan eingespritzt, um die Reaktion des Gewebes auf spezifische und unspezifische Stoffe festzustellen. Die diesbezügliche Versuchsreihe lautet.



Pirquet (A. T. K. konz.) stark positiv.

Nastin (konz. $^1/_2$ ccm intra- und subcutan) erzeugt eine geringgradige tastbare Verhärtung des Gewebes an der Injektionsstelle ohne Entzündung, nach 8 Tagen ist die Injektion nicht mehr nachweisbar.

Trichophytin (konz. Serotherapeutisches Institut Wien) intracutan erzeugt eine 6 cm im Durchmesser zählende entzündliche Rötung, die nach einer Woche restlos verschwindet. Dasselbe Präparat subcutan ruft keine Veränderung hervor.

Partigeninjektionen geben bei der Auswertung das Bild eines stark tuberkulösen Individuums, ohne von der Norm abweichende Veränderungen an der Injektionsstelle hervorzurufen.

Alttuberkulin ($1/_4$ ccm Verdünnung 1 : 1000) erzeugt in der Subcutis eine walnußgroße, einem Furunkel ähnliche, gerötete Geschwulst, die allmählich an Röte einbüßt aber noch lange tastbar bleibt. Erst nach 10 Wochen sind die letzten Veränderungen geschwunden.

Mit Stücken excidierten Gewebes aus dem Rücken und Unterarmherden wurden 2 Meerschweinchen subcutan geimpft, sie blieben gesund und zeigen heute, 7 Monate nach der Impfung, keine Krankheitserscheinungen.

Nach diesen Versuchen ist das von der Patientin gebotene Bild wohl ausschließlich auf die Tuberkulininjektionen zurückzuführen.

Durch Untersuchungen einer ganzen Reihe von Autoren (Bandler und Kreibich, König, Daels und Pick, Kraus usw.) ist ja einwandfrei festgestellt worden, daß Tuberkulininjektionen histologische Strukturen hervorbringen können, die in nichts von echten spontan entstandenen Hauttuberkulosen zu unterscheiden sind, ja nicht einmal Bacillentrümmer müssen dazu im zur Verwendung gelangten Tuberkulin enthalten sein. Zieler ist es gelungen mit Dialysaten von Tuberkulinen, und uns mit so weit abgebauten Produkten, wie es die Partigene sind, tuberkuloide Strukturen zu erzeugen. Aber trotz weitest ausgedehnter Anwendung der Tuberkulintherapie sind Fälle, in denen im Anschluß an die Injektion sich auch klinisch als tuberkulös anzusprechende Hautveränderungen herausgebildet haben, in der dermatologischen Literatur außerordentlich spärlich verzeichnet. Jadassohn sah nach einer Alttuberkulininjektion am Rücken nach Monaten einen klinisch und histologisch typischen Lupus entstehen, der beim Tier keine Tuberkulose gab. Klingmüller beschreibt ausführlich einen Fall, bei dem $^1/_2$ Jahr nach der Tuberkulinbehandlung (mit einem Präparate das aus mechanisch zertrümmerten Bacillen hergestellt, und das vor Gebrauch am Tier geprüft war und keine lebenden und verimpfbaren Tuberkelbacillen enthielt) an den Injektionsstellen erweichende Herde sich bildeten, die sich dann in einen lupusähnlichen Prozeß umwandelten. Die Herde reagierten lokal auf Tuberkulin, im Tierversuch erzeugte ein verimpftes Gewebsstück keine Tuberkulose. Das histologische Präparat war von einem echten Lupus nicht zu trennen, einzelne Bacillentrümmer ließen sich darin nachweisen.

Wenn auch in der dermatologischen Literatur nur diese 2 Fälle verzeichnet sind, so ist doch Absceßbildung im Anschluß an Tuberkulininjektionen für einzelne Präparate bekannt. So erwähnt Löwenstein in seinen Vorlesungen über Tuberkulose dies gerade von Neutuberkulin-Bacillenemulsion und Levy und Krenker und auch Schrumpf nach Tebean, einem von den erstgenannten 2 Autoren angegebenen Tuberkulinpräparate. Insbesondere Levy und Krenker konnten dies in 12 Fällen beobachten, es bildeten sich kalten Abscessen ähnliche Veränderungen aus, die histologisch tuberkulöse Struktur aufwiesen und im Tierversuch keine Tuberkulose des Meerschweinchens erzeugten.

Auf Grund des oben beschriebenen Falles haben wir an einem größeren Material die Wirkung gerade des Präparates „Neutuberkulin



Koch, Bacillenemulsion" aus dem serotherapeutischen Institut Wien, studiert und bisher in allen Fällen die Ausbildung von an Tuberculosis colliquativa erinnernden Veränderungen beobachtet. Darüber soll in einer anderen Veröffentlichung berichtet werden.

Die Frage nach der Benennung solcher Krankheitsbilder, wie sie unsere Patientin geboten hat, wäre noch zu erörtern, da darüber in der Literatur keine Übereinstimmung herrscht. Zieler schon wendet sich mit Recht gegen den von Schrumpf gebrauchten Ausdruck „Pseudotuberkulose". Löwenstein und Levy und Krenker sprechen von Abscessen, um den grob anatomischen Vorgang zum Ausdruck zu bringen. Die Beifügung der Bezeichnung „Inokulationstuberkulose" grenzt diese Fälle nicht gegen jene ab, die durch Einbringung von virulenten Tuberkelbacillen in die Haut hervorgegangen sind, wie es gelegentlich durch Nähnadeln, Injektionen usw. geschieht. Der Name toxische Tuberkulose verbietet sich schon dadurch, daß gerade in dem von uns verwendeten Präparate ganze Bacillen oder zumindest Bacillentrümmer noch vorhanden sind.

Gegen die Bezeichnung Tuberkulose ist kein Einwand zu erheben, denn tatsächlich sind ja die Krankheitsherde durch Einbringung von, wenn auch abgetöteten, Tuberkelbacillen in die Haut eines tuberkulösen Individuums entstanden.

Man kann also durch Injektion von bestimmten Tuberkulinpräparaten ein Krankheitsbild erhalten, das sich in seinem klinischen Verhalten nur durch die Neigung zur Spontanheilung von den unter dem Namen der colliquierenden Hauttuberkulose bekannten Bildern unterscheidet.

Dieser Parallelismus, der noch durch die Ähnlichkeit der histologischen Bilder eine weitere Stütze erfährt, berechtigt wohl dazu, auch diese Fälle in die Gruppe der colliquierender Hauttuberkulose einzureihen. Der Umstand aber, daß es sich dabei um ein Krankheitsbild handelt, das erst im Anschluß an die Injektion bestimmter Tuberkulinpräparate sich einstellt, dürfte es gerechtfertigt erscheinen lassen, dieses immerhin ungewöhnliche Verhalten durch die Bezeichnung „atypische colliquierende Hauttuberkulose" festzuhalten.

Literatur.

Arzt und Kumer, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **47**, 105. 1921. — Aya, de, Actas derm. sifil. 1910. Monatshefte f. prakt. Dermatol., Ref. **51**, 515. 1910. — Castel, du, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1895, S. 12. — Coppez, La semaine méd. 1896, S. 459. — Feulard, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1896, S. 362. — Hallopeau et Roy, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1906, S. 305. — Hallopeau et Dainville, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 1913, S. 158. — Haslund, Verhandl. d. dän. dermatol. Ges. vom 3. IV. 1901. Dermatol.



Zeitschr., Ref. 8, 759. 1901. — Jadassohn, Die Tuberkulose. Mraček, Handbuch der Hautkrankheiten. Wien 1907. Verlag Alfred Hölder. — Klingmüller, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 69, 185. 1904. — Kraus, A., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 73, 3. 1905. — Kraus, A., Prag. med. Wochenschr. 29, 28. 1904. — Lahaussois, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1909, S. 53. — Leiner und Spieler, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 7, 82. 1911. — Levy und Krenker, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 4, 286. 1910. — Lewandowsky, Die Tuberkulose der Haut. 1916. Verlag Julius Springer. — Löwenstein, Vorlesungen über Bakteriologie, Immunität, spezifische Diagnose und Therapie der Tuberkulose. Jena 1920. Verlag Gustav Fischer. — Morris, Malcolm, The brit. journ. of dermatol. 8, 331. 1897. — Pringle, The brit. journ. of dermatol. 8, 280. 1896. — Schmidt, Freie Vereinigung der Chirurgen Berlins. Dtsch. med. Wochenschr., Ref. 1910, S. 485. — Schrumpf, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 54, 216. 1910. — Török, Dermatol. Studien 20, 643. 1910. — Vidal, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1882, S. 457. — Wick, Wien. med. Wochenschr. 21, 21. 1895. — Zieler, Hauttuberkulose und Tuberkulide. Jesionek, Prakt. Ergebn. a. d. Geb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1914, 3. Jahrg.

Über Partialantigene nach Deycke-Much bei Hauttuberkulose*).

Von

Dr. **Arnold Fried.**

(Aus der Heilstätte für Lupuskranke in Wien [Vorstand: Prof. Dr. Richard Volk].)

(Eingegangen am 22. August 1921.)

Das von Deycke und Much begründete Verfahren der Tuberkulosebehandlung mit den durch Milchsäureaufschließung des Tuberkelbacillus gewonnenen Partialantigenen hat bei den Nachprüfern verschiedene Beurteilung und Bewertung gefunden, so daß in den letzten Jahren eine umfangreiche Literatur erwachsen ist. Die Erfahrungen mit P.A. bei der Lungen- und chirurgischen Tuberkulose wurden in zahllosen Publikationen niedergelegt. Über Hauttuberkulose liegen weniger Berichte vor. [Adam[1]), Gerson[2]), Hirsch und Vogel[3]), Much[4]), Müller[5]), Nobl[6]), Spitzer[7]), neuerdings Polland und Kiene[8]), desgleichen Arzt und Kumer[9]).]

In der Wiener Lupusheilstätte wurde die Partigentherapie im Jahre 1916 von W. Müller und L. Spitzer eingeführt und bis zum Jahre 1920 bei einer ganzen Reihe von Patienten in Anwendung gebracht.

Da wir von der Partigentherapie bei der Hauttuberkulose während der 4jährigen Beobachtung keine größeren Erfolge als von der Tuberkulinbehandlung sahen, haben wir im letzten Halbjahr fast nur mehr sog. „Immunitätsanalysen" vorgenommen, um die Berechtigung der Voraussetzung der Muchschen Schule insbesondere hinsichtlich der Frage der Spezifität der Intracutanreaktion mit P.A. und ihrer Verwertbarkeit für die Prognosenstellung an klinischem Material nachzuprüfen. Die bei der P.A.-Anwendung gewonnenen Erfahrungen sollen im folgenden dargestellt werden, die Partigenliteratur jedoch dabei nur insoweit Berücksichtigung finden, als sie für allgemein theoretische Fragen der Muchschen Lehre und für das Gebiet der Hauttuberkulose im besonderen in Betracht kommt.

Die therapeutische Anwendung der P.A., die nach einer mit denselben vorzunehmenden Immunitätsanalyse erfolgen soll, hätte die Aufgabe, dem Organismus die zur Abwehr der Tuberkelbacillen und deren Gifte notwendigen Antikörper durch Zuführung der entsprechenden Antigene bilden zu helfen.

*) Auszugsweise vorgetragen in der Wiener Gesellschaft für Tuberkuloseforschung am 30. Mai 1921.



Eine von Zeit zu Zeit wiederholte Immunitätsanalyse würde den Behandlungsmodus vorschreiben, indem das Fehlen gewisser Antikörper als schwache oder gänzlich fehlende Reaktivität gegenüber dem entsprechenden Antigen zum Ausdruck käme. Für die Prüfung des anfänglichen Immunitätszustandes sowie für die Bewertung der immunisatorischen Beeinflussung durch die spezifische Antigentherapie, wird die Intracutanprüfung auf die Reaktivität gegenüber den isolierten, durch Milchsäureaufschließung gewonnenen, nicht wasserlöslichen Bestandteilen des Tuberkelbacillus, dem Eiweißgemisch MTb. A, dem Fettsäurelipoid MTb. F und dem Neutralfettgemisch MTb. N sowie dem Gesamtrückstand MTb. R vorgenommen. Die einzelnen Antigene in verschiedener Konzentration intracutan einverleibt, rufen mit den im Hautorgan vorhandenen Antikörpern eine Reaktion hervor, die sich als entzündliche Rötung, Schwellung und Infiltration von mehr oder minder starker Intensität zu erkennen gibt. Aus der in einer abgestuften Verdünnungsreihe eben noch auftretenden letzten Reaktion (Konzentrationstiter [Müller[10])]) sowie aus dem Grade der entzündlichen Veränderungen an der Applikationsstelle (Intensitätstiter [Müller[10])]), wird auf den Immunitätszustand des Organismus geschlossen, von der Annahme ausgehend, daß bei der Abwehr einer so chronisch verlaufenden Krankheit wie der Tuberkulose die cellulären Abwehrmittel im Vordergrund stünden und die humoralen weniger in Betracht kämen. Diese seien, wie aus dem Komplementbindungsversuch hervorgehe, unbeständig, während für die cellulären Abwehrkräfte eine gewisse Konstanz erwiesen sei [Much[11])]. Die Reaktivität der Haut stelle einen Indicator für die gesamte Zellimmunität des Organismus dar, der Immunitätstiter der Haut erweise „das eigentliche Wesen der Immunität" [Much[11])]. Jedem Organismus komme ein ihm eigener für eine gewisse Zeit konstanter Titer zu, der ein genaues Bild vom Resultat des Kampfes zwischen Organismus und Erreger gebe (statische Immunität [Müller[10])]), eine Gleichgewichtsstörung, sei es im Sinne der Vermehrung, sei es im Sinne der Abnahme der Antikörper, wäre als „dynamische Immunität" zu bezeichnen [Müller[11])], die demnach als positive, beziehungsweise negative dynamische Immunität sich im Intracutanversuch für jedes einzelne Antigen nachweisen ließe. Das therapeutische Ziel lautet nunmehr: Hebung der Partialreaktivität, somit Herbeiführung einer positiven dynamischen Immunität und schließlich dauernde Höherstellung der statischen Immunität. „Ohne Besserung des Immunitätstiters keine Heilung" [Much[11])]. „Die dauernde Höherstellung der statischen Immunität ist das fundamentalste Problem der ganzen Tuberkulosetherapie" [Müller[10])].

Die spezifische Therapie hat für die Hauttuberkulose, speziell für



den Lupus, geringere Bedeutung als für die Lungentuberkulose, wird aber für gewisse Formen als aktive Immunisierungsbehandlung mit den verschiedenen Tuberkulinen geübt. Im Interesse der Lupusbekämpfung wäre die Anwendung der P.A. nach Deycke und Much zu therapeutischen Zwecken besonders wertvoll, wenn sie tatsächlich bessere Erfolge zeitigen würde als das Tuberkulin, das bisher nur zur Unterstützung anderer unspezifischer therapeutischer Maßnahmen sich bewährt hat.

Außer den spezifischen, auf den Erreger abgestimmten Abwehrkräften, die durch eine aktive Immunisierung zu vermehren sind, spielen wohl für jedes Organ bei der Abwehr der durch den Erreger gesetzten Schädigung noch besondere Faktoren eine Rolle. Es ist wohl anzunehmen, daß auch für die Haut gewisse anatomische Verhältnisse, viel mehr aber noch funktionelle Momente in Betracht kommen, welche die Wirksamkeit der natürlich vorhandenen oder durch Immuntherapie erzeugten Abwehrkräfte zu fördern bzw. zu hemmen imstande sind. Abgesehen von Komplikationen mit anderer Organtuberkulose spielen bei der Abwehr der Hauttuberkulose, insbesondere des Lupus vulgaris, die Lokalisation und das Verhalten der Hautgefäße mit, vielleicht auch das Vermögen der Haut, Pigment zu bilden, ein Umstand, der neuerdings in der Hautphysiologie und -pathologie immer mehr Beachtung findet (Jesionek), doch keineswegs geklärt ist.

Bei der Beurteilung des Wertes einer sog. Immuntherapie der Tuberkulose muß man also von vornherein gewisse Einschränkungen der Erfolgsmöglichkeiten im Auge behalten. Dazu kommt noch die Schwierigkeit der Feststellung der innerhalb einer bestimmten Beobachtungszeit eingetretenen Veränderungen des Krankheitszustandes, wenn diese nicht außerordentlich große sind. Die Wertbemessung einer Immuntherapie könnte dann eine exakte sein, wenn erstens der Nachweis der durch Antigenzufuhr erzeugten spezifischen Antikörper möglich und zweitens der Schluß berechtigt wäre, daß vermehrte Antikörperbildung gegen das spezifische Antigen und klinische Heilung parallel verlaufen. Die Therapie mit P.A. soll für die aktive Immunisierung angeblich eine größere Leistung zeitigen als die Tuberkulinbehandlung, weil erstens durch Ausschaltung der wasserlöslichen Giftkomponente der die Immunisierung durchkreuzende Faktor wegfalle und zweitens durch die gesonderte Antigenzufuhr die im einzelnen Falle zur notwendigen Gesamtsumme der Partialantikörper noch fehlenden erzeugt werden können.

Was nun den Antikörpernachweis anbelangt, so sind wir wohl in der Lage, einerseits im Serum durch die Komplementbindungsmethode das Vorhandensein von Amboceptoren für das spezifische Antigen ersichtlich zu machen, anderseits durch die Quaddelprobe auf der Haut (Römer) Reaktionen zu erzeugen, welche die histogene Immunität zum Aus-



druck bringen sollen, müssen aber die Schwierigkeit der Deutung dieser Reaktionen feststellen. Ob sie ohne weiteres als Ausdruck der Zellimmunität der Haut und damit auch als Abbild der cellulären Abwehrkräfte des Organismus aufzufassen sind, muß nach den klinischen Erfahrungen zweifelhaft erscheinen. Was nun den Parallelismus zwischen Antikörperbildung (nachgewiesen durch die Quaddelprobe auf histogene Immunität) und klinischer Heilung anbelangt, so läßt wohl nur die langdauernde Beobachtung einer großen Reihe von Krankheitsfällen einen Schluß zu.

Nach den Darstellungen von Deycke, Much und ihrer Schüler haben wir von der Anwendung der P.A. zu erwarten:

1. In Hinsicht auf die Prognosenstellung:

a) Den exakten Nachweis der vorhandenen Antikörper gegen die isolierten Antigene des Tuberkelbacillus. [Statische Immunität, Immunitätstiter, abgestuft nach Qualität, Quantität und Intensität (Müller).]

b) Durch wiederholte Cutanprüfung die Feststellung der Vermehrung oder Verminderung der Partialantikörper als Ausdruck des Krankheitsverlaufes. [Positive oder negative dynamische Immunität (Müller)].

2. Für die Therapie:

a) Die Aufdeckung des Einflusses und damit den Wert einer spezifischen und auch nicht spezifischen Therapie [z. B. Licht, (Müller).]

b) Die Möglichkeit einer „mathematischen Immuntherapie" (Much).

Was den Nachweis der vorhandenen Antikörper gegen die P.A. des Tuberkelbacillus anbelangt, so wäre die Quaddelprobe Römers nach Much ein Indicator für die vorhandene Gesamtzellimmunität des Organismus. Bei 305 Auswertungen*) wurden von uns ingesamt über 4000 Reaktionen gesetzt, die nach der Vorschrift nach Qualität, Quantität und Intensität zur Beurteilung gelangten. Es ergab sich hinsichtlich der Qualität der Reaktionen ein Überwiegen der positiven A-Reaktionen (923) gegenüber den F- und N-Reaktionen (580 bzw. 525), während 1014 positive R-Reaktionen verzeichnet wurden. (Gesamtzahlen der positiven Reaktionen, demnach auch zur Beurteilung der Quantität zu verwerten.) Unsere 305 Auswertungen ergaben als Höchstwerte der Reaktivität

für MTb. R noch 88 mal = 28, 8% Reaktivität bis Verdünnung 1 : 1000 Mill.
für MTb. A noch 118 mal = 38, 7% Reaktivität bis Verdünnung 1 : 100 Mill.
für MTb. F noch 74 mal = 24, 2% Reaktivität bis Verdünnung 1 : 100 000
für MTb. N noch 39 mal = 12, 8% Reaktivität bis Verdünnung 1 : 100 000

Zu annähernd gleichen Befunden aus ähnlichem Material, jedoch nur $^1/_3$ der Fälle, gelangt Spitzer[7]) in der Wiener Lupusheilstätte im Jahre 1917.

*) Die Zahl hat sich neuerdings um ca. 20 Fälle vermehrt, ohne daß das Gesamtresultat wesentlich beeinflußt worden wäre.



Im Sinne Muchs und seiner Schüler müssen wir diese Befunde hinsichtlich der Quantität der Reaktivität in direkten Zusammenhang mit der Auswahl der ausgewerteten Fälle bringen, demnach die Fälle als solche mit durchschnittlich zureichender Immunität bewerten. Es sei nun vorweg mitgeteilt, daß sich unter den Fällen im allgemeinen die verschiedensten Formen der Hauttuberkulose befanden, daß wohl bei manchen Patienten Kombinationen mit chirurgischer Tuberkulose (Knochen, Gelenke, Drüsen) vorlagen, daß aber Fälle in denen spezifische pulmonale Prozesse im Vordergrund standen, nicht der Partialantigentitration und -behandlung unterzogen wurden. Aus unserem Material ergibt sich nun im Gegensatz zu Müller[12]), Much[11]), zum Teil Gerson[2]), Adam[1]) durchaus kein Überwiegen der Fettreaktivität (im Sinne der Quantität), also keine „Fettüchtigkeit" (Müller), vielmehr können wir mit Deycke und Altstaedt[13]) feststellen, daß der Unterschied der „Fettüchtigen" bei Hauttuberkulose gegenüber den „Albumintüchtigen" der Lungentuberkulose auch aus unserem Material nicht zu erweisen ist, müssen aber auch entgegen Deycke und Altstaedt betonen, daß wir die von ihnen beobachtete „verhältnismäßig höhere Reaktivität der allermeisten Tuberkulösen gegen die Fettkörper der Tuberkelbacillen" nicht gesehen haben, wie aus den bereits mitgeteilten Zahlen, betreffend die Quantität, zu entnehmen ist. Auch Müller[5]) erklärt späterhin, daß ein Typus für die statische Immunität beim Lupus nicht aufzustellen sei. Zu ähnlichen Befunden gelangen auch Hirsch und Vogel[3]), desgleichen Arzt und Kumer[9]). Übrigens wird auch die Fettüchtigkeit der chirurgisch Tuberkulösen von Landau[14]) bestritten. Es erübrigt nun noch die Beantwortung der Frage der Intensität der Cutanreaktion. Die R- und A-Reaktion sahen wir gleich allen anderen Beobachtern gewöhnlich vom 7. Tag an als mehr oder minder große Papel auftreten und längere oder kürzere Zeit bestehen bleiben. Wir verfügen über einige Fälle, in denen noch nach 2 Jahren deutliche cutane Infiltrate nachweisbar sind. Einige Male kam es ungefähr in der 4. Woche nach der Intracutaninjektion zu zentraler Nekrose der R- und A-Papel höchster Konzentration. Ein Zusammenhang dieses Verhaltens mit dem „Immunitätstiter" oder mit der Form oder Intensität der Erkrankung ließ sich nicht erweisen. Die F- und N-Reaktion war im allgemeinen früher, gewöhnlich schon vom 3. Tag an voll ausgebildet, im Gegensatz zur R- und A-Reaktion nicht als Papel, sondern häufiger als hellroter Fleck, der oft im Zentrum leicht eingesunken war, bei den stärkeren Konzentrationen bis 3 cm im Durchmesser erreichte und unscharf gegen die Umgebung sich absetzte. Auch hier war die Dauer des Bestehenbleibens eine verschiedene bei den verschiedenen Fällen, ohne Gesetzmäßigkeit. Einzelne Reaktionen heilten mit Narbenbildung ab, in einem Falle einer N-Reaktion konnten wir nach einem Jahre

noch ein diffuses Infiltrat im Papillarkörper mit zentraler Nekrose eines abgegrenzten Infiltrationsherdes in der subpapillaren Schicht des Corium histologisch nachweisen. Hinsichtlich der Beurteilung der Intensität der Cutanreaktionen haben wir uns genauest an die Vorschriften der Muchschen Schule gehalten, doch ergaben sich bei der Ablesung nicht selten Schwierigkeiten, so daß wir die Subjektivität der Befunde, besonders bei den größeren Verdünnungen zugeben müssen.

Bei den zahlreichen Auswertungen die wir vorgenommen haben, fanden wir nun ein außerordentlich wechselndes Verhalten der Intensität der Reaktionen gleicher Qualität und Quantität (Partialantigenfraktion und -konzentration). Müller schließt daraus auf eine größere oder geringere Zellimmunität, ebenso wie aus dem Verhalten in bezug auf die Reaktivität gegenüber einer bestimmten Konzentration. Wir haben, da wir keinerlei Parallelismus im Verhalten der Reaktivität hinsichtlich Quantität und Intensität mit den Krankheitsformen oder -graden sehen konnten, daran gedacht, daß andere Einflüsse die Reaktionen mitbestimmen müßten, insbesondere lokale Momente der Haut (Dicke, Elastizität, Fettpolster, Durchblutung). An verschiedenen Körperstellen gleichzeitig oder in kurzem Intervall vorgenommene Intracutaninjektionen bestätigten unsere Annahme, indem es sich zeigte, daß ein Patient z. B. am Oberschenkel eine höhere Reaktivität (größere Intensität) für eine bestimmte P.A.-Verdünnung aufwies als am Oberarm, und daß für ein P.A. auch der Konzentrationstiter am Oberschenkel weitaus größer war als am Oberarm. Bei der Durchsicht der Literatur fand ich, daß Hoke[15]) [16]) bereits darauf hingewiesen hat, daß die Intracutanreaktion bei demselben Patienten verschieden ausfalle, je nachdem ob normale oder durch eine vorangegangene Quarzlichtbestrahlung im Zustande der Hyperämie befindliche Haut zur Impfung herangezogen werde. Hyperämische Haut zeigte Herabsetzung der Reaktivität, bis zu völliger Anergie. [Zum gleichen Befund gelangten Volk und Löwenstein bei der cutanen Tuberkulinreaktion*).] Um den Einwand Müllers[17]) gegenüber Hoke zu begegnen, sei betont, daß die zum Intracutanversuch verwendeten Hautstellen während der Zeit der Entwicklung der Reaktionen nicht bestrahlt wurden. Auch Tuszewski[18]) berichtet, daß die „Immunitätsanalyse" an verschiedenen Körperteilen ganz verschiedene Resultate liefert, desgleichen Cepulic und Pinner[19]). Es ergibt sich also, daß der nach „Quantität und Intensität abgestufte Immunitätstiter" nach Müller, keineswegs eine konstante Größe für die gleiche Zeit bei demselben Individuum darstellt, und auch hinsichtlich der „Qualität" fanden wir auffallende Tatsachen, die im Gegensatz zu den Theorien der Muchschen Schule stehen. So verfügen wir über Fälle, in denen eine Körperstelle einem

*) Nichtpublizierte Untersuchung, 1917 angestellt.



P.A. gegenüber reaktionslos war, während eine andere eine mittlere Reaktivität aufwies. Es wäre daran zu denken, daß für dieses Verhalten die gleichen Bedingungen bestimmend wären, wie für das Auftreten eines lokalisierten Tuberkulids, das als Überempfindlichkeitsreaktion in einem bestimmten Hautbezirk sich findet. (Bei einer Patientin. deren beide Oberschenkel seit fast 2 Jahren immer neue Eruptionen von papulonekrotischen Tuberkuliden aufweisen, waren die Reaktionen für alle P.A. an den Oberschenkeln hinsichtlich Quantität und Intensität höher als an den Oberarmen, deren Haut klinisch frei von Tuberkuliden war.) Gerson[2]) hat bei Tuberkuliden keine durchschnittlich höhere Reaktivität auf P.A. gefunden. Auch wir finden keine durchschnittliche höhere Allgemeinreaktivität, in dem erwähnten Falle jedoch eine lokale Überempfindlichkeit. Hierher gehört auch die Beobachtung von Pirquet[20]), daß verschiedene Hautstellen bei demselben Individuum verschieden gegenüber Alttuberkulinverdünnungen reagieren können, daß also lokale Differenzen in der Reaktivität der Haut bestehen. Pirquet teilt mit, daß in einem Falle am Vorderarm, der schon mehrfach zur Cutanprobe mit Alttuberkulin herangezogen worden war. bei tausenfacher Verdünnung noch positive Reaktion auftrat, während am zum erstenmal geimpften Oberschenkel die Reaktion bei Verdünnung 1 : 100 schon negativ war. Ferner gehört hierher die Beobachtung Volks. die ich einer mündlichen Mitteilung verdanke, daß an Hautstellen in der Nähe eines Lupusherdes die Pirquetreaktion noch mit größeren Verdünnungen des Tuberkulins positiv ausfalle, als an anderen entfernten Hautbezirken. An dieser Stelle sei auch noch auf die experimentellen Untersuchungen von Karczag[21]) hingewiesen, welche die Beeinflussung des Zustandes der Allergie durch eine Reihe von Momenten dartun. — Die bei den Intracutanimpfungen mit den P.A. bei unseren Fällen beobachteten Reaktionen lassen sich demnach im Gegensatz zur Muchschen Lehre nicht sicher für die Beurteilung der histogenen Gesamtimmunität verwerten, weil wir zur gleichen Zeit bei demselben Individuum an verschiedenen Hautstellen verschiedene Werte fanden (sowohl hinsichtlich Qualität als auch Quantität und Intensität). Demnach können wir den exakten Nachweis der vorhandenen Antikörper gegen die isolierten Antigene des Tuberkelbacillus zur Feststellung der statischen Immunität von der Methode der „Intracutananalyse" nicht erwarten.

Im Sinne der Muchschen und Müllerschen Forderung haben wir, soweit es anging, bei unseren Patienten mehrmalige Auswertungen vorgenommen, um prognostische Schlüsse ziehen, bzw. den therapeutischen Erfolg kontrollieren zu können. Außer den spezifisch mit P.A. Behandelten, über die später berichtet werden soll, haben wir auch bei Fällen, die der üblichen Lupustherapie teilhaftig wurden,



mehrmals im Verlaufe der Behandlung die Intracutanprüfung ausgeführt, wobei wir eine regellose Vermehrung oder Verminderung der Reaktivität fanden. Wie eine Besserung oder Verschlechterung des Titers im einzelnen Fall zu deuten war, konnte bei der P.A.-Reaktion ebenso wie bei der cutanen Tuberkulinreaktion nur durch die klinische Beobachtung und Beurteilung entschieden werden.

Kämmerer[22]) betont die Schwierigkeit der Deutung der cutanen Tuberkulinreaktionen. Starke Reaktion bedeutet: Großer Vorrat an Abwehrstoffen, schwache Reaktion kann auch bedeuten: Es sind so viele Abwehrstoffe vorhanden, daß das Antigen zu völlig ungiftigen Endprodukten aufgespalten wird. Die gleichen Schlüsse dürften mutatis mutandis auch für die P.A.-Reaktion zutreffen. Das sind aber nur Versuche der Deutung, nun kommt aber noch die Abhängigkeit des Ausfalles der Cutanreaktionen von den oben angeführten Momenten dazu.

In Fällen, bei denen klinisch eine ungünstige Prognose gestellt wurde, war der Konzentrationstiter für alle P.A. gering und weder durch spezifische noch durch unspezifische Therapie höher zu stellen. In den anderen Fällen war das Verhalten des P.A.-Titers ein so wechselndes, daß es in den meisten Fällen nicht gelang, Schlüsse auf den voraussichtlichen Krankheitsverlauf oder auf den Wert einer unspezifischen Therapie zu ziehen. Insbesondere fanden wir Müllers[10]) (1915) Angaben nicht bestätigt, daß nur positive dynamische Immunität, die gegen alle P.A. gerichtet ist, Aussicht auf therapeutischen Erfolg verspreche und daß nur dann eine günstige Prognose zu stellen sei, wenn das Niveau der ursprünglichen statischen Immunität dauernd gehoben werden könne. Wir verfügen über eine Reihe von Fällen mit günstigem Verlauf, in denen eine mehrmalige Intracutananalyse während des Krankheitsverlaufes eine wechselnde Reaktivität, aber nicht im Sinne ausgesprochener positiver dynamischer Immunität, ergab, und in welchen der Intracutantiter nach längst erfolgter Ausheilung*) nicht höher war als während der Krankheit. In einigen Fällen wurde dauerndes Fehlen der Reaktivität gegenüber einzelnen P.A. (insbesondere F und N) beobachtet. Diese Ausnahmen, die nicht so selten vorkommen, und welche ihre Ursache in dem bereits erwähnten variablen Verhalten der zum Intracutanversuch gewählten Haut finden können, widersprechen den theoretischen Voraussetzungen Müllers unbedingt, wodurch der Wert der „Intracutananalyse" doch wesentlich herabgesetzt wird.

Übrigens hat auch Müller[23]) (1918) seinen Standpunkt revidiert und spricht von „Immunphysiologischen, bei denen die Gesamtsumme der Abwehrvorrich-

*) Die Beurteilung der „Ausheilung" erfolgte selbstverständlich unter Berücksichtigung der evtl. vorhandenen sonstigen tuberkulösen Affektion (Lunge, Knochen, Drüsen), nicht nur der in der Haut bestandenen.



tungen eine einseitige Bresche in den Antigenverband des Erregers geschlagen und wo zufolge dessen dieser seine biochemische Zusammensetzung im Sinne des Verlustes eines oder des anderen P.A. geändert hat". „Daher die einseitige P.A.-Reaktivität."

In der Literatur finden sich ähnliche, fast mit unseren für die Hauttuberkulose gefundenen, identische Resultate bei Tuszewski[18]) für die Lungentuberkulose. Auch Gabbe[24]) sowie Jacob und Blechschmidt[25]) finden in der Intracutanreaktion mit P.A. nichts für die Prognosenstellung Wertvolles.

Wenn uns demnach die Intracutanprüfung mit P.A. bei der Prognosenstellung im Stiche gelassen hat, so können wir von ihr auch wenig erwarten hinsichtlich der Beurteilung des Wertes einer unspezifischen Therapie. Die im Intracutanversuch erhaltenen Reaktionen sind allzusehr durch andere Einflüsse mitbestimmt, als daß wir in ihnen den Ausdruck der histogenen Gesamtimmunität des Organismus sehen konnten. Müller[5]) [17]) erklärt das Wesen der Strahlenwirkung [sowohl des Lichtes als auch der kurzwelligen Strahlungen (Radium, Röntgen)] in der Weise, daß erstens direkte Zerstörung des kranken Gewebes, zweitens Immunitätsverbesserung auf dem Wege positiver dynamischer Immunität erfolge. Der erste Punkt ist, wenn auch nicht als alleiniger Heilfaktor des Lichtes, allgemein anerkannt, der zweite ist ein Erklärungsversuch der von allen Beobachtern festgestellten günstigen Beeinflussung des tuberkulösen Organismus durch Belichtung. Schon vorher hat Iselin eine Immunisierung durch die unter Lichtwirkung entstandenen Zerfallsprodukte der Bacillen angenommen. Bei einer Reihe von Fällen konnten wohl auch wir gleichzeitig mit der klinischen Besserung oder Ausheilung der tuberkulösen Hautaffektion durch lokale Behandlung und Allgemeinbestrahlung (Höhensonne und Kohlenbogenlicht) ein Ansteigen der Reaktivität auf P.A., also positive dynamische Immunität im Sinne Müllers beobachten, in anderen Fällen, die gleichfalls gute Lichtempfindlichkeit zeigten, kam es jedoch während der Behandlung bei Ausheilung des lokalen Prozesses und wesentlicher Hebung des Allgemeinzustandes nicht so selten nicht nur nicht zu einer Erhöhung des Titers, sondern sogar zum Auftreten einer Reaktivitätsverminderung auf P.A.. also zu negativer dynamischer Immunität nach Müller.

Die von Müller [17]) und Liebe [26]) betonte besondere Erhöhung der Fettsäurelipoidreaktivität durch Röntgenstrahlung und der Nastinreaktivität durch Quarzlicht ist durchaus keine gesetzmäßige.

Das ungeklärte Wesen der Lichtwirkung auf den tuberkulösen Organismus wird durch die Annahme der „Strahlenimmunisierung" oder der Vorstellung des „Organismus als immunbiologischen Transformators, der die Strahlenenergie in Immunitätsenergie umsetze" [Müller[5])], wohl um eine neue Theorie bereichert, aber keineswegs klargestellt.



Nach unseren heutigen Vorstellungen über Immunität werden wir natürlich geneigt sein, jedem Therapeuticum, dessen Angriffspunkte wir nicht kennen, neben anderen Wirkungen auch eine im Sinne der Erhöhung der Abwehrkräfte des Organismus zuzuschreiben, wenn wir die günstige Beeinflussung der Infektionskrankheit klinisch wahrnehmen. Die unsichere Methodik der Intracutananalyse mit P.A. erlaubt jedoch keinen Schluß auf den Immunitätszustand und auf Veränderungen desselben und ist daher zur Wertbemessung einer unspezifischen Tuberkulosetherapie nicht geeignet.

Über therapeutische Versuche mit P.A. liegen uns bei 63 Patienten abgeschlosse Protokolle vor*), und zwar in 49 Fällen von Lupus vulg., 8 von Lupus erythematosus, 9 von Skrophulodermen und 1 von Ulcus tbc. mucosae oris bei Phthisis pulmonum. Bis auf den letzterwähnten Patienten, der $^1/_4$ Jahr nach der Behandlung seinem Lungenleiden erlegen ist, waren alle Fälle klinisch als prognostisch günstig zu beurteilen. Alle Patienten waren mit unspezifischen Mitteln vorbehandelt, zum Teil operativ, der größte Teil jedoch vor kürzerer oder längerer Zeit mit Röntgen, Radium, lokaler und allgemeiner Belichtung (Finsen- und Kromayer-Quarzlampe, bzw. Kohlenbogenlicht oder künstliche Höhensonne), keiner jedoch hatte vorher eine Tuberkulinkur durchgemacht. Zur Zeit der P.A.-Behandlung waren alle in Anstaltspflege, es wurde ihnen jedoch außer den allgemein hygienischen Maßnahmen und der P.A.-Zufuhr keine sonstige Heilbehandlung zuteil. Die Kur wurde nach Bestimmung des „Intracutantiters" begonnen. In den meisten Fällen begnügten wir uns mit einmaliger Auswertung vor der Kur, in Fällen aber, in denen das Resultat der „Auswertung" mit dem klinischen Befund nicht leicht in Einklang zu bringen war, wiederholten wir den Intracutanversuch vor dem Beginn der Kur, um die „statische Immunität" genau fixiert zu erhalten. Beim Fehlen aller Partialantikörper (i. e. fehlende Hautreaktivität) haben wir im Sinne Muchs, die P.A.-Therapie überhaupt nicht vorgenommen. Die Behandlung erfolgte mit MTb. R bei durchschnittlicher mittlerer Gesamtreaktivität und mit den einzelnen P.A. in Fällen, in denen es notwendig erschien, die Reaktivität auf einzelne P.A. zu heben (Müller). Als Anfangsdosis wählten wir $^1/_{10}$ ccm jener Konzentration, die im Intracutanversuch als letzte noch positiv reagierte. Die Injektionen erfolgten täglich oder in zweitägigen Intervallen, subcutan, bei den niedrigen Konzentrationen um die Hälfte der vorhergehenden Injektionsmenge steigend, sonst um $^1/_{10}$ ccm. Die Kur war beendet, wenn bei Behandlung mit MTb. R und A

*) Die Zahl der Behandelten ist mehr als doppelt so groß, doch wurde durch die rasche Auflösung der Militärabteilung der Heilstätte im Jahre 1918 der Abschluß der Kur in zahlreichen Fällen verhindert resp. die Kontrolle des Effektes unmöglich gemacht.



eine Injektionsmenge von 1 ccm der Verdünnung 1:1000 000, bei F 1 ccm 1:10 000 und bei N 1 ccm 1:1000 erreicht war. Sodann erfolgte eine neuerliche Intracutanprobe. Bei keinem der mit P.A. Behandelten wurde eine ungünstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses oder des Allgemeinbefindens wahrgenommen, jedoch konnten wir überzeugend auch keine günstigen therapeutischen Erfolge im Sinne der Heilung erzielen. Alle unsere Fälle betrafen chronische Formen der Hauttuberkulose, bei denen eine klinische Besserung erst im Verlaufe längerer Zeit zu erwarten war. Betont sei, daß auch keine merklichen Herd- oder Allgemeinreaktionen auftraten. Das einigemal beobachtete Fieber konnte ebensowenig als die gelegentlich beobachtete vermehrte Abschuppung einzelner Herde mit Sicherheit nach dieser Richtung hin gedeutet werden.

Die von unseren etwas abweichenden Ergebnisse von Hirsch und Vogel sind wohl damit zu erklären, daß in den meisten Fällen gleichzeitig mit P.A.-Behandlung auch Höhensonnenbelichtung vorgenommen wurde. Diese wird wohl zu der beobachteten klinischen Besserung der Fälle (Schrumpfung und Abflachung der Infiltrate, Überhäutung von Ulcerationen) nicht unwesentlich beigetragen haben. Ein Fall, der auf alleinige P.A.-Therapie besser reagierte als auf Höhensonnenbelichtung, besagt wohl nichts gegen diese Annahme, um so weniger, als bei anderen Lupusfällen und bei Scrophulodermen durch die alleinige P.A.-Therapie keine merkliche Beeinflussung erkennbar war. Gerson kann auch nur bei den benignen exanthematischen Hauttuberkulosen (Lichen scrophulosorum und papulonekrotisches Tuberkulid) eine günstige Beeinflussung durch P.A. wahrnehmen, wobei die wenigen Fälle noch unter gleichzeitiger Lichtbehandlung standen. Für den Lupus vulgaris findet auch Gerson keine Besserung durch P.A.-Injektionen. Polland und Kiene können die beobachteten Heilerfolge nicht mit Sicherheit auf die Behandlung mit P.A. beziehen.

Die beiden Tabellen veranschaulichen das Verhalten des Intracutantiters nach der P.A.-Behandlung.

Die mit MTb. R (Tab. I) behandelten 28 Fälle zeigen erhöhte Reaktivität für MTb. R in 75%, für A in 50%, für F und N in ca. je 18%.

Die mit MTb. F und MTb. N (alternierend täglich injiziert) behandelten 21 Fälle (Tab. II) zeigen für MTb. R in 43%, für A und F in 38% und für N in 23,8% Reaktivitätserhöhung.

Fünf mit MTb. A behandelte Fälle ergeben eine geringfügige Zunahme der durchschnittlichen Gesamtreaktivität (49 positive Reaktionen nach der Kur gegen 46 vor derselben, Vermehrung der pos. R und A-Papeln bei Verminderung der Zahl der F- und Gleichbleiben der N-Papeln.)

Zwei Patienten, denen MTb. F injiziert wurde, weisen eine geringfügige Zunahme der Reaktivität für sämtliche Fraktionen auf, insbesondere auch für die Albuminfraktion, für welche sich der Quantitäts- und Intensitätstiter erhöhte.

In 3 Fällen wurde zuerst MTb. F und MTb. N, im Anschluß daran MTb. R injiziert. Erst dieses brachte eine Erhöhung des Intracutan-



Tabelle I.
Mit MTb.R. behandelte Fälle.

Partial-antigen	Zahl der vor und nach der Behandlung ausgewerteten Fälle	Veränderung des Titers	Titer nach der Behandlung – Mittelwert: über	unter	im	Summe	pos. dynamisch – Immunität in %	neg.	stat.	Lupus vulgaris	Lupus erythematosus	Scrophuloderma und Lymphoma	Ulcus tbc.
MTb.R.	28	+	13	3	5	21	75			15	3	2	1
		—		5		5		18		4	1		
		=		1	1	2			7	2			
A	28	+	8	2	4	14	50			9	3	2	
		—		3	2	5		17,8		4	1		
		=	1	5	3	9			32,2	9			
F	22	+	3	1		4	18,2			3	1		
		—	3	6	5	14		63,6		12	2		
		=			4	4			18,2	3	1		
N	16	+	3			3	18,7			3			
		—	2	7	1	10		62,6		7	3		
		=	3			3			18,7	3			

Tabelle II.
Mit F + N behandelte Fälle.

Partial-antigen	Zahl der vor und nach der Behandlung ausgewerteten Fälle	Veränderung des Titers	Titer nach der Behandlung – Mittelwert: über	unter	im	Summe	pos. dynamisch – Immunität in %	neg.	stat.	Lupus vulgaris	Lymphoma und Scrophuloderma	Lupus erythematosus
MTb.R.	21	+	7		2	9	43			6	3	
		—	1	6	1	8		38		4	3	1
		=	3			4			19	2	1	1
A		+	6		2	8	38			4	3	1
		—	1	5	4	10		47,6		5	4	1
		=	1		2	3			14,4	3		
F		+	2	3	3	8	38			5	3	
		—		2		2		9,5		2		
		=		8		11			52,5	5	4	2
N		+	2		3	5	23,8			2	3	
		—		3		3		14,4		1		2
		=		13		13			61,8	9	4	

titers auch für MTb. N, das vorher in seiner Reaktivität in einem Fall gleichgeblieben, im zweiten herabgesetzt und im dritten auf seiner ursprünglichen Reaktionslosigkeit geblieben war. Für die anderen Fraktionen war das Verhalten ein wechselndes.

Bei allen Fällen war uns die schwierige Beeinflussung des Titers für MTb. F und insbesondere für MTb. N aufgefallen. Von 4 auf N-Re-

aktionslosen und nachher mit MTb. N allein Behandelten kam es nur bei einem zu einer pos. N-Reaktion nach Beendigung der Kur, die übrigen waren durch N-Injektionen nicht zu beeinflussen. Von den unter F und N-Simultanbehandlung stehenden 21 Patienten wiesen nur 5 eine Erhöhung ihres Intracutantiters für MTb. N auf, bei 3 erfolgte eine Erniedrigung der ohnedies unter Mittelwert stehenden Reaktivität und 13 Fälle beharrten bei ihrer Reaktionslosigkeit. Es konnte also bei 61,8% der Fälle (= 100% der Reaktionslosen) auch durch N-Zufuhr keine Reaktivität erreicht werden. (Bemerkt muß hierzu werden, daß diese Fälle sich klinisch nicht von den anderen unterschieden, und daß der Krankheitsverlauf ein durchaus normaler war.) Diese verminderte N-Reaktivität unserer Fälle ist auch aus einer anderen Zusammenstellung des Materiales ersichtlich. Bei den 305 Auswertungen, die insgesamt vorgenommen wurden, fehlte die Reaktivität

für MTb. R in 5,9% der Fälle
„ „ A „ 4,9% „ „
„ „ F „ 30,8% „ „
„ „ N „ 43,9% „ „

Wenn wir einen Teil der auf P.A. Reaktionslosen auf Rechnung der unspezifischen Beeinflussung der Intracutanreaktion setzen (lokale Verhältnisse des zur Intracutanimpfung gewählten Hautbezirkes), so bleibt es immerhin auffallend, daß wir in fast 44% der Fälle die Reaktivität auf N im Intracutanversuch vermissen.

Nach Much müßten wir die Fälle als solche mit ungünstigem Stand der Abwehrkräfte ansehen, da für diese die mangelnde Fettreaktivität charakteristisch sei. Nun stehen aber damit die klinischen Befunde bei unserem Material im Widerspruch, indem die Zahl der günstig abgelaufenen die der chronisch rezidivierenden Fälle von Lupus vulgaris übertrifft (4:1). Müller schließt aus dem Fehlen einer Partialantikörperreaktion auf den bereits erwähnten „Zustand der Immunphysiologischen“. (Physiologisch trotz fehlender Partialreaktivität!) Auch Altstaedt[27]) ist der Ansicht, daß der Tuberkelbacillus auf verschiedenen Nährböden (i. e. Individuen) seine Zusammensetzung ändere, daß er demnach das eine oder das andere P.A. verlieren könne, was im Intracutanversuch zum Ausdruck käme.

Müller[5]) beobachtet beim Lupus erythematosus häufig eine auffallende Armut, bzw. ein völliges Fehlen der Fettantikörper und erwägt die Möglichkeit, daß der Erreger des Lupus erythematosus eine Sonderstellung im System der Tuberkelbacillen einnehme. Auch diese Annahme Müllers kann auf Grund der uns vorliegenden Befunde nicht bestätigt werden. Auch die Befunde von Arzt und Kumer widersprechen denen Müllers. Unser Material ergab in teilweisem Gegensatze zu Arzt und Kumer hinsichtlich der durchschnittlichen Stärke der N-Reaktionen für den Lupus erythematosus nichts vom Gesamtdurchschnitt Abweichendes. Der Zusammenhang zwischen Entzündungserscheinungen des Krank-





heitsherdes und Stärke der Reaktion auf P.A. war in unseren Fällen durchaus nicht als ein gesetzmäßiger zu erkennen.

Wir könnten also aus dem Verhalten der häufigen negativen N-Reaktionen bei unserem Material entweder auf eine zufällige Häufung der unspezifischen, durch lokale Momente in der Haut bedingten Beeinflussung der Reaktion, oder mit Much auf eine fehlende Partialreaktivität des Tuberkulosekranken mit ungünstigem Stand der Abwehrkräfte oder schließlich mit Müller auf eine zufällige Häufung jener „Immunphysiologischen", deren Gesamtabwehrkräfte den Erreger im Sinne des Verlustes des N-Antigens umgestimmt haben, schließen (siehe auch Altstaedt). Aber noch eine vierte Schlußfolgerung wäre, allerdings nur mit den gleichen Voraussetzungen der Wahrscheinlichkeit, möglich: es könnten die großen Zahlen immerhin als Argument dafür gelten, daß die Neutralfette des Tuberkelbacillus (das MTb. N) in ihrem Antigencharakter anzuzweifeln wären.

Die Frage, ob Lipoide und Neutralfette antigen wirken können, wird, seitdem es Bang und Forßmann[28]) (1906) gelungen ist, die Bildung abgestimmter Hämolysine durch ein aus den roten Blutkörperchen gewonnenes Lipoid nachzuweisen, lebhaft diskutiert, ohne daß bisher eine einheitliche Auffassung Platz gegriffen hätte. Pick[28]) zieht den Umstand in Erwägung, daß es sich bei den hämolysinbildenden Substanzen, wie sie von Bang und Forßmann sowie auch von Landsteiner und Dautwitz[28]) dargestellt worden sind, um eine Beimengung von Lecithin handeln könne, dem sie ihre Löslichkeit in Chloroform und Benzol verdanken und dem auch die Verhinderung der Biuretreaktion zuzuschreiben wäre, ohne daß dadurch ihre Nichteiweißnatur erwiesen sei. Für die Neutralfette ist es noch weit schwieriger, ihren Antigencharakter zu beweisen. Jedenfalls ist die Zahl der in positivem Sinne sprechenden Publikationen eine geringe, insbesondere hinsichtlich des Nachweises von Antikörpern durch serologische Methoden. (Zusammenstellung der Literatur bei Hans Schmidt, Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse der Fettantikörper. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 3.)

Es läge kein Grund vor, der schwierigen Frage nach dem Antigencharakter der Fette in diesem Zusammenhang näher zu treten, wenn nicht von Much und seiner Schule das Verhalten der Reaktivität auf die Partialantigene MTb. F und MTb. N als gewichtiges Argument für die Beantwortung der Frage in positivem Sinne ins Treffen geführt worden wäre. Aus unserem Material ist nun keinesfalls ersichtlich, daß durch F- und N-Behandlung eine Erhöhung der bezüglichen Empfindlichkeit als Ausdruck der Antikörperbildung eingetreten wäre (Tab. 2). Die Titererhöhung für die Albuminfraktion ist bei Behandlung mit MTb. F und MTb. N ebensogroß als für das Fettsäurelipoid, während die für das Neutralfettgemisch um ein Drittel zurückbleibt. In Anbetracht dessen sowie des Umstandes, daß die absolute Zahl der N-Reaktionen bei unserem Material eine geringe ist, und daß nur weitaus höhere Konzentrationen zum Intracutanversuch verwendet werden als für die



Albuminfraktion ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen — naturgemäß durch klinische Befunde allein auch nicht zu erhärten —, daß die Neutralfette keine spezifischen Antigene seien. Die Frage auf Grund der Cutanreaktionen mit den P.A. im Sinne Muchs zu lösen, erscheint demnach nicht angängig.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß wir durch Intracutaninjektionen von P.A. nach Deycke-Much nichts Absolutes über den Immunitätszustand des Organismus, aber auch nichts Verläßliches über den Immunitätszustand der Haut als dem Testorgan erfahren, was wir nicht aus dem klinischen Befund viel sicherer erschließen können, daß die Wertbemessung einer spezifischen Therapie (z. B. Licht, Müller) durch die sog. Intracutananalyse nicht möglich ist, und daß die spezifische Therapie mit P.A. bei der Hauttuberkulose, insbesondere dem Lupus vulgaris, keinen oder mindestens keinen besseren Erfolg zeitigt als die mit unseren früheren Tuberkulinpräparaten.

Literatur.

[1]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **31**. — [2]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **39**. — [3]) Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 23. — [4]) Dermatol. Wochenschr. 1917, Nr. 23. — [5]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **36**. — [6]) Zentralbl. f. d. ges. Therap. 1917, Nr. 9. — [7]) Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 35. — [8]) Dermatol. Zeitschr. 1920, Nov. — [9]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **47** (II). — [10]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **36**. — [11]) Weichardts Ergebn. 1917 (II). — [12]) Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1916. — [13]) Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 14. — [14]) Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **113** (II). — [15]) Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 50. — [16]) Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 41. — [17]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **40**. — [18]) Therap. d. Gegenw. 1920, Nr. 7. — [19]) Med. Klin. 1921, Nr. 3. — [20]) Handb. v. Kraus u. Levaditi **1**. 1050. — [21]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **41**. — [22]) Med. Klin. 1921, Nr. 6 u. 7. — [23]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **38**. — [24]) Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 50. — [25]) Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 16. — [26]) Zeitschr. f. Tuberkul. **31** (II). — [27]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **39**. — [28]) Siehe Pick im Handb. v. Kraus u. Levaditi **1**, 334 ff.

Diffuse Hautinfiltrate im sekundären Stadium der Lues.

Von

Dozent Dr. **Paul Šavnik.**

(Aus der Böhm. Dermatolog. Klinik in Prag.)

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. August 1921.)

Am 6. Mai l. J. kam auf unsere Klinik ein 59 Jahre alter Bahnwächter, welcher auf beiden Unterschenkeln braune, teils tiefrote, im ganzen aber stark infiltrierte Hautveränderungen aufwies. Unterhalb der rechten und linken Kniescheibe waren einzelne erbsengroße Knötchen und an diesen graue, schwach glänzende Schuppen, welche leicht und ohne Blutung abzutragen waren, sichtbar. Die diffuse Hautinfiltration erstreckte sich, von den Knien abwärts, vorne und lateral bis zu dem untersten Drittel der Unterschenkel. Die Randpartien der entzündeten Haut zeigten an einigen Stellen einen ausgesprochen serpiginösen Charakter, im übrigen zeigte aber die Infiltration selbst, außer den erwähnten Schuppen, keine Efflorescenzen.

Der Pat. war von kleinem Wuchs und eher schwächlich als mittelmäßig ernährt zu bezeichnen. Innere Organe normal. Keine Drüsen tastbar. Abb. 1. zeigt die Ausbreitung der Entzündung an den Unterschenkeln, wobei zu bemerken ist, daß der Pat. zur Zeit der photographischen Aufnahme bereits durch 25 Tage mit Quecksilbereinreibungen (Prof. Šambergers Saprocreme Hydrargyri, ein Quecksilberseifencreme, enthaltend $33^1/_3\%$ Hg), sowie mit drei intrav. Neosalvarsaninjektionen ($0{,}3 + 0{,}45 + 0{,}6$) behandelt worden war, und daß zu dieser Zeit die derbe Hautinfiltration stellenweise stark zurückgegangen, bzw. fast vollkommen verschwunden und nur mehr die reichliche Pigmentation, zum Teil auch noch eine bräunlichrote Verfärbung zu sehen war.

Am linken Oberschenkel (oberhalb des Knies auf dem Bild 1 noch sichtbar) sowie an den beiden Unterarmen, an den unteren Beuge- und Streckseiten der Oberarme, am Rücken, in der Schulterblatt- und Kreuzbeingegend waren außerdem vereinzelte zwei- bis fünfkronenstückgroße serpiginöse bräunlichrot verfärbte und infiltrierte Entzündungsherde, welche stellenweise mit erbsengroßen, leicht schuppenden Papeln bedeckt waren, sichtbar. An der Stirne maculo-papulöses Exanthem. Am Penisrücken ziemlich reichlich schuppende, erbsen- bis kleinbohnengroße dunkelbraun verfärbte papulöse Efflorescenzen.

Der Pat. erzählte uns, daß er vor 15 Jahren an beiden Knien rote Flecke bemerkte, welche immer größer wurden und sich im Laufe der Jahre an beiden Unterschenkeln bis zur der heutigen Größe ausgebreitet haben. Die erkrankten Stellen besserten sich zuweilen, verschwunden waren sie jedoch angeblich nie. Von einer luetischen Infektion wußte er nichts anzugeben. Der Mann suchte auch gar nicht deshalb die Klinik auf, vielmehr wegen eines Ausschlags, welchen er angeblich vor 4 Wochen bemerkte, und welcher ihm ein mehr oder minder starkes Jucken verursachte. Dieser Ausschlag bestand am Tage der Aufnahme aus wenigen



Gruppen von stecknadelkopfgroßen, prominierenden bräunlichroten und an die Follikel lokalisierten Knötchen, hauptsächlich an beiden Oberschenkeln und am Rücken.

Während man in den serpiginösen Herden an den Armen, am linken Oberschenkel, in den maculo-papulösen Efflorescenzen an der Stirne und in den ver-



Abb. 1.

einzelten lichenoiden Syphiliden ohne weiteres die Lues erkennen mußte, war die Haut an den beiden Unterschenkeln in einer solchen diffusen und kontinuierlichen Ausbreitung verfärbt und infiltriert, daß man an eine luetische Veränderung nicht leicht denken konnte.

Die Wassermannsche Reaktion war vor und blieb während und nach der Behandlung bis zum heutigen Tage immer komplett positiv. Die Behandlung

bestand im ganzen aus: 30 Tage Innunktionskur (3 g pro die), 6 Neosalvarsaninjektionen (intravenös 0,3, 0,45, 0,6, 0,6 0,6, 0,6), 30 g Jodkali. Die Salvarsaninjektionen wurden verabreicht in einwöchentlichen Intervallen. Jodkali die ersten 10 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion pro die 1 g, die weiteren 10 Tage pro die 2 g.

Noch vor dem Beginn der Behandlung excidierten wir am linken Unterschenkel ein Stück der bräunlichrot verfärbten, infiltrierten Haut. Die histologische Untersuchung ergab: Diffuse papillare sowie subpapillare Infiltrate, zusammengesetzt aus Lymphocyten und Plasmazellen, die letzteren angehäuft in größeren Gruppen. Die Endothelien der kleinen Blutgefäße und der Capillaren mittelstark geschwollen. In den Infiltraten waren keine Riesen- und keine Epithelzellen sichtbar. An der Peripherie meist perivasculäre Infiltrate.

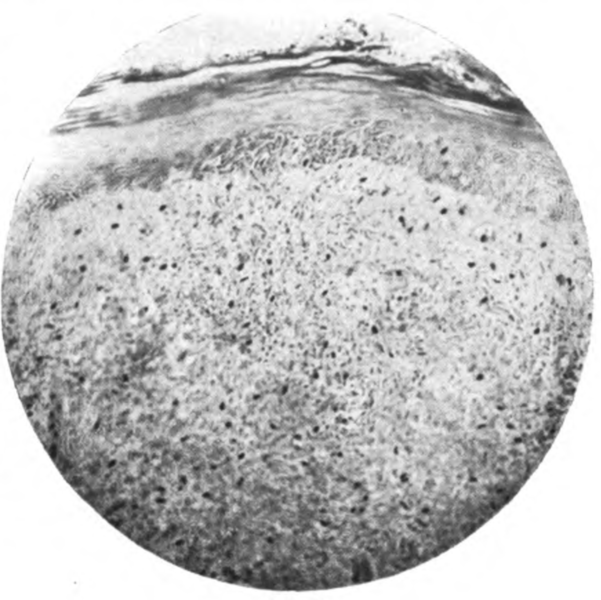


Abb. 2.

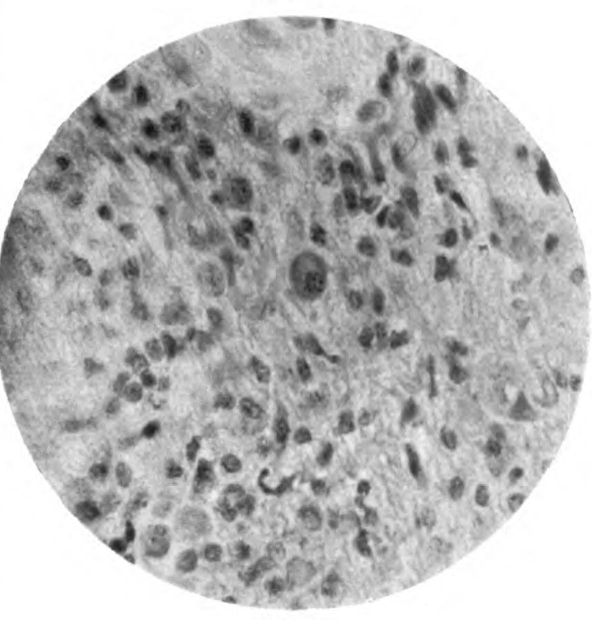


Abb. 3.

Abb. 2 zeigt die Plasmazellen bei schwacher Vergrößerung. Obj. 16 mm, Apochrom. Zeiss, Ok. Pr. 2, Kammerauszug 120 cm. Gefärbt mit Unna-Pappenheim. Die Kerne selbst sind nicht sichtbar, nur das intensiv gefärbte Protoplasma. Dagegen zeigt uns Abb. 3 fast im Zentrum sehr deutlich eine Plasmazelle bei starker Vergrößerung. Homog. Immersion (2 mm), Zeiss.

In der Umgebung noch mehrere Plasmazellen, jedoch nicht so deutlich sichtbar. Abb. 4 ein perivasculäres, Abb. 5 ein diffuses Infiltrat. Obj. 16 mm, Apochrom. Zeiss, Ok. Pr. 2, Kammerauszug 80 cm.



Abb. 4.

In dem kleinen Reste des excidierten Stückes konnte ich (nach Levaditi) keine Spirochäten finden. Neue Excisionen aus verschiedenen Stellen, um möglichst viele Serienschnitte zu haben, mußten wegen der inzwischen weit vorgeschrittenen ambulatorischen Behandlung unterlassen werden. Die histologischen Gewebsuntersuchungen ergaben jedoch nach den erwähnten Befunden luetische Veränderungen.



Abb. 5.

Wie schon oben erwähnt, ist die starke Infiltration an den Unterschenkeln bereits nach der Inunktionskur und nach drei Salvarsaninjektionen stellenweise zurückgegangen. Im übrigen zeigten sich jedoch — mit Ausnahme der Efflorescenzen an der Stirne und am Penis, welche vollkommen verschwunden waren, — die Erscheinungen als ungemein resistent. 4 Wochen nach der beendigten Schmierkur und nach vier Salvarsaninjektionen zeigte die Haut an den unteren Beug- und Streckseiten der Oberarme, an den Ellbogengelenken und in Handtellergröße in der rechten Schulterblattgegend, bräunlichrote, teils leicht schuppende infiltrierte Stellen, die nie ganz verschwun-

denen serpiginösen Herde wurden wiederum deutlicher, an den Kniescheiben und unterhalb der Knie zeigten sich neuerliche stärkere Hautinfiltrationen, in der Kreuzbeingegend war die Haut in Handtellergröße intensiv bräunlichrot verfärbt, derb infiltriert, trocken, rhagadenartig durchzogen, und am Rücken sowie an den Oberschenkeln zeigten sich neue Gruppen von lichenoiden Syphiliden. Nach weiteren zwei Salvarsaninjektionen bot der Pat. ein kaum merklich gebessertes Bild.

Es wäre nach allem folgendes zu betonen:

Beim Patienten waren an den Unterschenkeln — in kleinerer Ausdehnung auch an den Armen, am Rücken und in der Kreuzbeingegend — infiltrierte luetische Hautentzündungen zu sehen, und zwar in einer Form und Ausbreitung, in welcher solche die Lehrbücher und uns bekannten Veröffentlichungen nicht beschreiben. Es sind dies Veränderungen, welche man in die an der Haut vorkommenden luetischen Grundformen nicht einreihen kann. Und weiter wäre zu betonen, daß bei unserem Patienten bis heute, 3 Monate nachdem er mit der antiluetischen Kur begonnen, trotz der Innunktions-, Salvarsan- und Jodkalibehandlung, die luetischen Hauterscheinungen nie ganz verschwunden sind, und daß es sich scheinbar um eine resistente, schwer zu behandelnde Lues handelt, was insbesondere aus den baldigst rezidivierenden Erscheinungen hervorgeht.

Sicher ist es, daß es sich um Syphilis handelte. Was das Stadium anbetrifft, sprechen die papulösen Efflorescenzen — die diffusen Infiltrate sind uns unbekannt — für sekundäre Erscheinungen. Die Drüsen waren nicht tastbar, und ein Sklerosenrest war nicht zu sehen. Handelte es sich um ein erstes Exanthem nach der Infektion oder um ein späteres? Der nachfolgende Fall zeigt uns die maligne Tendenz solcher Fälle, und es wäre schwer denkbar, daß die Infektion bereits vor 15 Jahren stattgefunden hätte, ohne daß es zu schweren Erscheinungen gekommen wäre. Was das tertiäre Stadium anbetrifft, wäre zu betonen, daß gar keine Zerfallserscheinungen zu sehen waren. Nach allem scheint uns die Infektion vor 15 Jahren zwar möglich, jedoch unwahrscheinlich, vielmehr glauben wir, daß die seinerzeitige, uns unbekannte, Hauterkrankung den Weg — als Locus minoris resistentiae — für die späteren Erscheinungen vorbereitet hat, und wir schließen aus Allem auf sekundäre Erscheinungen, für welche Anschauung auch der Krankheitsverlauf des folgenden Patienten zu sprechen scheint.

Mitte Januar kam auf unsere Klinik wegen seiner Lues ein 62jähriger Mann, F. B. Der Pat. war mittelgroß, stark anämisch und von schwächlicher Konstitution. Links und rechts hinten unten schwache kleinblasige Geräusche. Herztöne dumpf. Tonsillen hypertrophisch und gerötet. Inguinale Drüsen beiderseits vergrößert.

An der behaarten Kopfhaut flache, erodierte, serös-eitrige Flüssigkeit sezernierende Papeln, von welchen einige zu Borken eingetrocknet sind. An der Stirne, im Gesicht, am Halse, Stamme und den Extremitäten papulöses schwach rot verfärbtes Exanthem und vereinzelte papulöse unregelmäßige Efflorescenzen, von welchen einige in ihrer Mitte teils exulceriert und mit Eiter belegt, teils zu



Borken eingetrocknet waren. (Ein papulo-pustulöses und papulo-krustöses Exanthem.) Am Rande der Glans im Sulc. cor. ein gut erbsengroßes, in der Mitte leicht erodiertes Geschwür.

Der Pat. bekam wegen seiner hochgradigen Anämie in den ersten 10 Tagen nur intramuskuläre Salhyrsininjektionen (3 proz. Hydrarg. ars. salicyl., jeden Tag 2 ccm). Lokal auf die Borken Präcipitalsalbe. Nach 10 Salhyrsininjektionen blaßte das Exanthem ab, und auch einige von den exulcerierten papulösen Efflorescenzen wurden reiner. Nun begann der Pat. mit der Schmierkur (3 g pro die), mußte sie jedoch wegen einer leichten Stomatitis bereits nach 5 Tagen aussetzen. Bald darauf — eine Woche später — bekam der Pat. ein großpapulöses Exanthem am Rücken, und von diesen Papeln aus begann sich nun ungemein rasch eine diffuse Hautinfiltration am Rücken zu bilden, welche dann in einigen Tagen die ganze Rücken- und Brusthaut sowie auch die Haut der oberen und zum Teil auch der unteren Extremitäten einnahm. Zugleich bekam der Pat. abendliche Temperaturerhöhungen bis 38,0. Nach weiteren 10 Tagen war die Haut fast am ganzen Körper gelblich-bräunlichrot verfärbt, am linken Unterschenkel nässend, fast ekzemartig verändert, am Rücken, an der Brust und den Armen zeigten sich sehr zahlreiche Schuppen, während die Haut selbst auffallend dick anzufühlen war. An beiden Nasenflügeln und an der Oberlippe bildeten sich eitrige Borken, und auch am Rücken und an der Brust waren vereinzelte papulöse Efflorescenzen als Rest des papulösen Exanthems sichtbar. Der Pat. bekam bis zu diesem Zeitpunkte und seit dem Aussetzen der Schmierkur drei (0,15 + 0,3 + 0,3) intraven. Neosalvarsaninjektionen plus Jodnatrium. Lokal indifferente Pasten. Nach der IV. und V. Neosalvarsaninjektion (in einwöchentlichen Intervallen zu je 0,3) blaßte die Haut immer mehr ab, und auch die Schuppenbildung begann sich rückzubilden.

Nach weiteren 14 Tagen bot der Pat. das Bild einer schweren Kachexie und bekam nur Decoct. Sarsaparillae. Seit 5 Tagen waren die Körpertemperaturen normal, und wir gaben dem Pat. nun eine neuerliche (sechste) Neosalvarsaninjektion (0,15). Eine Woche später stärkere Schuppenbildung fast am ganzen Körper. Die Schuppen waren weißgraulich, weich, fast durchsichtig und von ungleichmäßiger Größe. (Einer Derm. exfoliativa ähnlich.) An den Extremitäten und an der Brust war die Haut unter den Schuppen etwas nässend. Die Haut des Rückens, der Brust und teils auch der Extremitäten zeigte mächtige gelblich-braunrot verfärbte diffuse Infiltrationen und war auffallend dick. Der Pat. bekam wieder neuerliche Temperaturerhöhungen und die Hauterscheinungen blieben unverändert weiter bestehen.

Mitte April ist der Pat. gestorben. Der Obduktionsbefund lautete. „Lues secund. maligna, Lues hypophyseos?, Ulcus glandis penis, Cachexia gravis, Degeneratio renum parenchymatosa, Atrophia fusca hepatis et myocardii, Emphysema pulmonum, Dilatatio cordis dextri, Tumor lienis acutus, Sepsis."

Die weiteren Untersuchungen des Assistenten Dr. Jedlička des Böhm. Path. Institutes ergaben sehr zahlreiche Spirochäten in der Leber, in der Niere und in der Milz, Spirochäten in den Infiltraten der Haut und im Ulcus an der Glans, wenige in der Hypophyse. Die Hypophyse selbst deutlich vergrößert. Die histologischen Präparate aus der Haut aus dem Ulcus an der Glans und aus der Hypophyse zeigten Infiltrate mit Plasmazellen. Der genauere Bericht über die histologischen Präparate wird noch vom Path. Institute veröffentlicht.

Aus der Anamnese des Pat.: 14 Tage nach dem Coitus bemerkte der Pat. Ende Juli vorigen Jahres ein Geschwür am Rande der Glans und im September am ganzen Körper einen Ausschlag. Der behandelnde Arzt verordnete ihm Quecksilberschmierkur, nach welcher der Ausschlag auch ganz verschwunden sein soll Seit Ende Dezember bemerkte der Mann neuerdings einen Ausschlag und suchte deshalb die Klinik auf.



Mitten in der Kur des Patienten beschlich uns das Gefühl, daß die Haut ihre kostbare therapeutische Mithilfe, bzw. ihre uns so wenig bekannten Funktionen[1]) eingebüßt, und in den letzten Tagen des Patienten dachten wir an eine Spirochätenüberschwemmung des Organismus, an eine — Spirochätensepsis. Und mit dieser Diagnose schickten wir den Verstorbenen zur Obduktion. Unsere klinische Diagnose konnte natürlich nur eine mikroskopische Untersuchung aller Körperorgane bestätigen oder verneinen. Die Spirochäten waren nun, wie schon erwähnt, fast überall zu finden, und sie fanden ihren Weg sogar auch in die Hypophyse.

Die Abschuppung, das Fieber und das allgemeine Krankheitsgefühl sind bekannte Erscheinungen bei seltenen schweren Quecksilberexanthemen. Doch möchte ich betonen, daß die diffusen Entzündungserscheinungen am Rücken aus den papulösen Efflorescenzen hervorgegangen sind, und daß sie vom Anfang an den Charakter einer chronischen Hautentzündung hatten, wogegen das Quecksilberexanthem (hellrote Farbe; mehr Ödem als Infiltrat!) immer den Charakter einer akuten Entzündung beibehält. Klinisch ähnelte das Bild eher einem seborrh. Ekzem.

Während die Wassermannsche Reaktion beim ersten Patienten vor, während und nach der Behandlung immer komplett positiv ausgefallen war, reagierte der zweite Patient nach den 10 Salhyrsininjektionen mit aktivem Serum nur schwach positiv, mit inaktivem dagegen negativ, Resultate, welche wir sonst bei einer floriden Lues nach so kurzer Behandlung nicht gesehen haben. Ein vielleicht interessanter Befund bei einer so diffusen Infiltration und merklichen klinischen Allergie der Haut gegenüber den Spirochäten.

Wir haben in beiden angeführten Fällen eine bis jetzt nicht beobachtete Erscheinung der Syphilis, die diffusen syphilitischen Infiltrate, beschrieben. Während wir in dem ersten Falle nicht bestimmt sagen konnten, welchem Stadium sie angehören, zeigt uns der zweite Fall mit vollster Sicherheit, daß die diffusen Hautinfiltrationen sekundäre Erscheinungen waren. Dafür sprechen deutlich die Zeit der Infektion sowie der Befund am übrigen Körper. Diffuse Infiltrate der Haut bei der Syphilis kennen wir nur bei der Lues heredit. congenita. Unsere zwei Fälle zeigen, daß dieselben auch bei einer erworbenen möglich sind. Die Ursache, warum es in unseren zwei Fällen zur Bildung von Hautinfiltrationen gekommen ist, ist nicht zu eruieren, aber das eine steht fest, daß es sich in beiden Fällen — speziell im zweiten — um eine maligne Lues handelte.

[1]) Br. Bloch, Korrespondenzbl. f. Schw. Ärzte, 1917, Nr. 31; L. Merk, Dermatol. Wochenschr., **66.** 413, 1918 und Med. Klinik, Nr. 41, 1917; E. Hoffmann, Deutsch. med. Wochenschr., Nr. 45, 1920.



Die Pigmentierung der Haut von Grampus griseus Cuv.

Von

Dr. **Paul Krüger** (Bonn),

Priv.-Doz. am Zoologischen Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. September 1921.)

Es kann nicht Aufgabe vorliegender kurzer Mitteilung sein, die so viel umstrittene Frage nach der Herkunft des Wirbeltierhautpigmentes abschließend zu beantworten, sei es auch nur unter alleiniger Berücksichtigung der morphologisch-genetischen Seite des Problems oder einer Beschränkung auf die Säugetiere; sondern es sollen nur die tatsächlichen Befunde an genanntem Objekt geschildert und auf einige Möglichkeiten hingewiesen werden.

Während meines Aufenthaltes am Musée océanographique zu Monaco im Frühjahr 1911 wurde dort ein Grampus griseus Cuv. (wahrscheinlich ein Männchen von etwa $2^1/_2$ m Länge) eingeliefert. Er war am 11. III. bei Cannes im Netz gefangen worden. Am 13. III. konnte ich von ihm Hautstücke vom Rücken, Seite, Bauch fixieren (in einem Glycerin-Sublimat-Eisessig-Alkoholgemisch). Gelegentlich der diesjährigen histologischen Übungen verteilten wir Querschnitte durch die Rückenhaut zur Demonstration besonders hoher Coriumpapillen und wurden dabei auf die eigenartige Pigmentierung der Epidermis aufmerksam.

Vorerst seien einige Mitteilungen über den histologischen Aufbau der Haut gemacht. Über die Haut von Delphiniden liegen eine Anzahl Untersuchungen vor, so in neuerer Zeit von Kükenthal am Lagenorhynchus acutus, Phocaena ventricosa, Globicephalus melas, von Japha an Lagenorhynchus acutus, Phocaena phocaena, Tursiops tursio und von Stiglbauer an Delphinus delphis. Ihren Angaben ist wesentlich Neues nicht hinzuzufügen. — Die Dicke der Epidermis beträgt am Rücken 1,95 mm, an den Seiten 2,3 mm, am Bauch 2,1 mm. Einen gleichen Dickenunterschied der pigmentierten (Rücken) und unpigmentierten (Bauch) Partien stellte Japha für den Seihwal Balaenoptera borealis Lesson fest. Die



Dicke des Subepidermalgewebes beläuft sich am Bauch auf ca. $2^1/_2$ cm. Eine eigentliche Cutis läßt sich nicht abtrennen, nur eine dünne Lage dichteren Bindegewebes liegt unter der Epidermisgrenze. Die Fettzellen reichen nahe bis an diese heran. Die Höhe der Coriumleisten samt daraufsitzenden Papillen ist ca. 1 mm. Die Papillen besitzen alle gleiche Länge. Was Stiglbauer als kleinere Papillen auffaßt, sind Anschnitte der Leisten und der Papillenbasis. Schnitte parallel zu den Leisten zeigen die Papillen in Form von gleichschenkligen Dreiecken, während auf Schnitten senkrecht zu den Leisten der Durchmesser der Papillen bis nahe an die Spitze fast gleich bleibt. Der Ver-

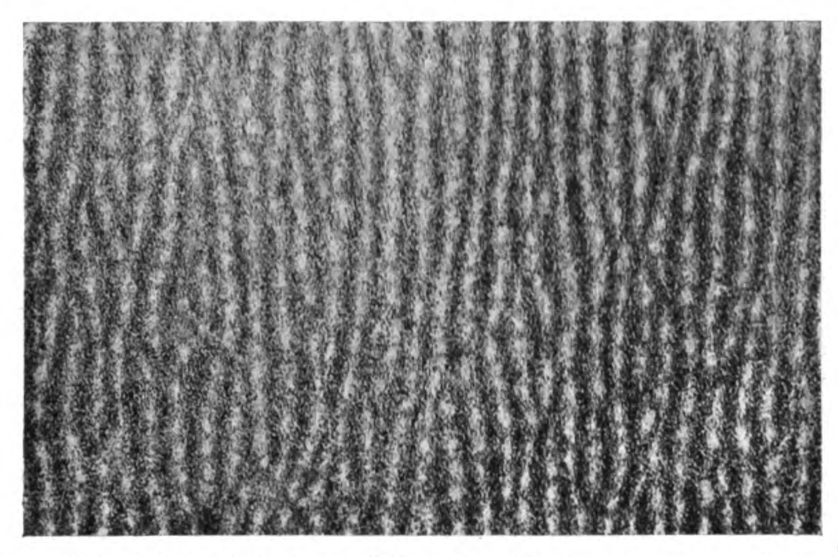


Abb. 1. Flachschnitt durch die obersten Zellagen der Rückenhaut von Grampus griseus. Vergrößert 22 mal. — Anordnung der hellen Tüpfel (Zellen über den Papillenspitzen) in Reihen entsprechend den Cutisleisten.

lauf der in die Papillen eindringenden Blutgefäße ist an dem vorliegenden Material gut zu erkennen. An vielen Stellen sind die Capillaren von einem Fadengewirr (vielleicht Fibrin) erfüllt, die infolge totaler Reflexion des Lichtes die Blutbahnen im aufgehellten Präparat schwarz erscheinen lassen. — Die Epidermis zeigt den gleichen histologischen Aufbau, wie ihn Japha für die Barten- und oben erwähnten Zahnwale angibt, und wie ihn auch Stiglbauer an seinem Objekt gefunden hat; insbesondere deutlich traten die „Protoplasmafasern", deren Vorhandensein in den Epidermiszellen bei Cetaceen Kükenthal zuerst beobachtet hat, hervor. Die Hornschicht, die sich durch eine besondere Affinität zu Eosin und Eisenhämatoxylin auszeichnet, besitzt am Rücken eine Dicke von ca. 0,21 mm. Kerne sind bis in die obersten Schichten nachweisbar.

Betrachtet man nun ein Stück Rückenhaut von oben, so zeigt es eine eigenartige Tüpfelung: hellere kleine runde Flecke auf grauschwarzem Grund, die in Reihen angeordnet sind, entsprechend den Coriumleisten und -papillen (Abb. 1). (Vgl. Kükenthal, Taf. 1, Abb. 6, Beluga leucas junges Tier und Japha, 1907; Taf. 2, Abb. 9. Finnwal Balaenoptera musculus L.) Demgegenüber erscheint die Bauchhaut einheitlich gelblichweiß. Stücke von der Seite lassen die Zeichnung weniger deutlich erkennen. Querschnitte durch die Rückenhaut, senkrecht zu den Cutisleisten, zeigen nun eine sehr deutliche Querstreifung der Epidermis (Abb. 2), so daß es auffallend ist, daß andere Untersucher an ihren verwandten Objekten sie nicht bemerkt oder nicht beachtenswert genug gehalten haben. Und doch ist sie für eine Seite des Pigmentproblems, wenigstens für unser Tier, außerordentlich wichtig, ja eindeutig beweisend. Nur Japha beschreibt die gleiche Erscheinung bei Balaenoptera borealis, erklärt sie aber nicht ganz zutreffend: ... „auf Querschnitten senkrecht zu den Leisten sieht man über den Papillenspitzen einen etwas helleren Epidermisstreifen senkrecht zur Oberfläche der Haut ziehen, zwischen den Papillen einen etwas dunkleren schmäleren durch die ganze Dicke der Epidermis. Die Erklärung für diese Erscheinung dürfte darin zu finden sein, daß die der Cutisfläche aufliegende Epidermisschicht, die den Ersatz für die abzustoßenden Hornzellen bildet, nicht glatt ist und daher reichlicher pigmentierte Zellen zwischen den Cutisleisten gebildet werden als auf der Spitze der Papillen.“ — Wie kommt diese Querstreifung tatsächlich zustande? Über jeder Papillenspitze findet sich auch bei Grampus griseus ein hellerer Streifen, zwischen je zwei Papillen ein dunkler; und zwar gehen beide Streifen bis zur obersten abschilfernden Zellage. Querschnitte parallel den Cutisleisten zeigen, falls sie genau parallel gehen und nicht Schrägschnitte sind, entweder eine gleichmäßig dunkle Färbung der Epidermis oder breite dunkle und schmalere hellere Streifen. Querschnitte durch die Bauchhaut besitzen stets eine gleichmäßig helle Epidermis. Die Streifung rührt von der stärkeren Pigmentierung der in und über dem Raum zwischen den Papillen befindlichen Epidermiszellen her. Diese Tatsache schließt sicher die Annahme aus, daß sämtliche Epidermiszellen die Fähigkeit besitzen, unter dem Einfluß des Lichtes Pigment zu bilden. Man müßte zu ganz unwahrscheinlichen Hilfshypothesen greifen, um diese schematische stärkere und geringere Pigmentproduktion zu erklären. — Nun finden sich auch bei Grampus griseus wie bei den meisten anderen Cetaceen an der Epidermis-Coriumgrenze in großer Zahl Chromatophoren. Kükenthal, Leboucq und auch Stiglbauer haben bereits angenommen, daß diese Chromatophoren den Farbstoff an die Epidermiszellen abgeben, eine Annahme, die z. B. von Japha bestritten

und von Meirowsky auf das entschiedenste als völlig unzutreffend für Wirbeltiere bezeichnet wird. Die Chromatophoren sind am zahlreichsten an der Basis der Cutisleisten; nach der Spitze der Papillen zu werden sie spärlicher, um im letzten Drittel ganz zu fehlen. Eine gleiche Verteilung beschreibt Stiglbauer bei Delphinus delphis. Es ist nun ohne weiteres klar, daß, wenn diese Chromatophoren ihr Pigment an die Epidermiszellen abgeben, die zwischen den Leisten und Papillen befindlichen am reichsten bedacht werden können, die über den Papillenspitzen dagegen wenig oder gar keins erhalten. Durch den ständigen Zellnachschub entstehen somit kleine Säulchen reichpigmentierter Epidermiszellen, die sich von den weniger pigmentierten als

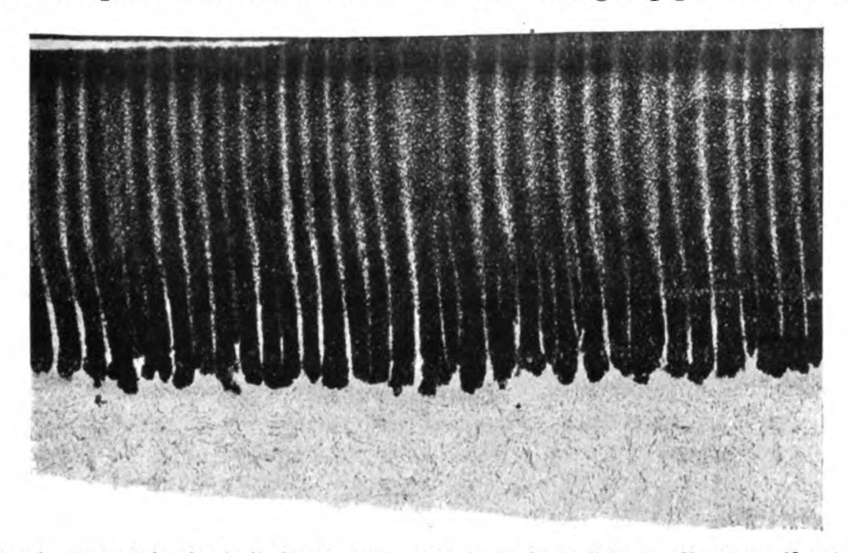


Abb. 2. Querschnitt durch die Rückenhaut senkrecht zu den Cutisleisten. Vergrößert 22 mal. — Die Cutispapillen reichen bis ungefähr zur Mitte der Epidermis und sind, infolge der zahlreichen Chromatophoren, in der Photographie tief schwarz umgrenzt. Die dunklen Streifen der Epidermis erscheinen mehr grau untermischt (Zellen mit geringeren Mengen von Pigment). Die obersten, verhornenden Zellagen heben sich als dunkles Band ab; links oben abschilfernde Schichten. Um die Basis der Papillen sind einzelne Chromatophoren zu erkennen.

dunkle Streifen auf Querschnitten abheben und der Haut bei Aufsicht von oben das erwähnte getüpfelte Aussehen verleihen. Möglich ist, da die über den Papillenspitzen befindlichen Zellen stets geringe Mengen Farbkörnchen enthalten, daß diese von Zelle zu Zelle weitergegeben worden sind. Nach den Seiten des Tieres zu erfolgt eine Abnahme der Zahl der Chromatophoren, bis schließlich die Bauchhaut deren nur noch sehr wenige aufweist. Im Zusammenhang mit dieser geringen Zahl Chromatophoren finden sich in den Epidermiszellen der Bauchhaut nur Spuren von Farbkörnchen, viele Zellen entbehren deren ganz. Auch das spricht dafür, daß in der Haut von Grampus griseus die Chromatophoren die Erzeuger des Epidermispigmentes sind. Die genauere

mikroskopische Untersuchung ließ dann auch Bilder finden, die gar nicht anders zu deuten sind. Man bemerkt wiederholt Chromatophoren, von denen Fortsätze über mehrere Zellen hinweg laufen und schließlich in einem Farbkörnchenhaufen innerhalb einer Epidermiszelle enden. (Abb. 3.) Wenn Bloch aus ähnlichen Befunden schließt, daß die Chromatophoren der Cutis „sicher wenigstens bei den höheren Tieren" nur „Pigmentträger" vorstellen, daß ihre Aufgabe ist, „das von der Epidermis gebildete und abgestoßene Pigment aufzunehmen, wegzutransportieren und wohl auch schon in loco, innerhalb des Zellleibes, abzubauen", so muß diese Annahme für unser Objekt als völlig unzutreffend, die Tatsachen in das Gegenteil verkehrend, bezeichnet werden.

Ich stimme also, anders sind die Verhältnisse ja nicht zu erklären, mit Kükenthal darin überein, daß die Chromatophoren das Pigment an die Epidermiszellen abgeben. Für die stärkere Pigmentierung der Rückenhaut gegenüber der Bauchhaut ist aber nicht der Einfluß des Lichtes unmittelbar ausschlaggebend, sondern die größere Zahl von Chromatophoren; erst diese mag direkt von der Einwirkung des Lichtes abhängig sein. Sicher spielen dabei auch ererbte Faktoren eine Rolle, da Embryonen aus dem Uterus bereits die gleichen Unterschiede in der Verteilung der Chromatophoren und damit des Pigmentgehaltes der Epidermiszellen aufweisen.

Eine Einschränkung möchte ich noch machen. Kornfeld warnt in seiner Mitteilung über „Pigmentbrücken zwischen Corium und Epidermis bei Anuren" vor weitgehenden Verallgemeinerungen im Hinblick auf die „Mannigfaltigkeiten der Pigmentverhältnisse nach Tierart, Körperregion und Entwicklungsphase". Wie sehr das berechtigt ist, zeigt folgender Überblick. Nach den Untersuchungen von Kükenthal, Leboucq, Japha, Stiglbauer und mir finden sich pigmenthaltige Epidermiszellen sowie Chromatophoren bei Lagenorhynchus acutus, Tursiops tursio, Delphinus delphis und Grampus griseus. Von Phocaena berichten sowohl Kükenthal (45,5 cm langer Foetus von Ph. ventricosa) als Japha (erwachsenes Individuum und Anzahl von Föten bis herab zu 17 cm Länge von Ph. phocaena) übereinstimmend, daß Chromatophoren anscheinend ganz fehlen. Deshalb beging auch Japha den Fehler, als bewiesen anzunehmen, daß „das Epidermispigment wenigstens bei den Säugetieren an Ort und Stelle in den Epidermiszellen gebildet wird — oder zum mindesten gebildet werden kann, also dann auch unabhängig von gleichzeitig im Corium vorhandenen Chromatophoren". — Interessanterweise scheinen auch bei den Sirenen, mit einer konvergent gebauten Haut, beide Arten der Pigmentierung vorzukommen. So beschreibt Dosch bei Manatus neben pigmentierten Epidermiszellen aus dem Corium in die Epidermis

wandernde Chromatophoren, von denen vielleicht das Pigment der Epidermiszellen abstammt, vielleicht aber auch vom Kern her produziert wird; während bei Halicore die erwachsenen Individuen keine Chromatophoren in der Haut mehr aufweisen, obwohl bei Embryonen solche im Rete Malpighi wie Corium vorhanden sind. — Wie die Pigmentbildung in diesen beiden analogen Fällen, Phocaena und erwachsene Halicore, vor sich geht, mag ich ohne Kenntnis des Objektes nicht entscheiden. Sie verdiente in Hinblick auf die ganz eindeutigen Verhältnisse bei Grampus griseus nachgeprüft zu werden.

Für die zweite, wichtigere und schwierigere Frage: wohin denn diese Chromatophoren zu rechnen sind, woher sie stammen, vermag auch ich nur Wahrscheinlichkeiten vorzubringen. Auch diese sollen zunächst nur für die besonderen Verhältnisse bei Grampus griseus, vielleicht bei Cetaceen gelten.



Abb. 3. Chromatophoren in „Spalträumen" (?) an der Corium-Epidermisgrenze; eine mit Ausläufern von Pigmentkörnchen bis in eine Epidermiszelle reichend; letztere mit Haube von Pigmentkörnchen an der dem Licht zugekehrten Seite. Vergrößert Zeiß Apochr. 2 mm, n. A. 1,4. Ok. 1. Z.-A. Abbe. Objekttischhöhe 7/8.

Kükenthal, dem sich Dosch für die Sirenen anschließt, und Leboucq rechnen die Chromatophoren als zum Corium gehörig, da bei Embryonen vielfach nur sie allein mit Pigment beladen, teils im Corium, teils an der Epidermisgrenze gelegen sind. Japha und Stiglbauer finden bei ihren Objekten die Chromatophoren auf die „tiefste Lage des Epithels beschränkt", daß sie „der Corium-Epidermisgrenze nach oben dicht aufsitzen, ohne dieselbe zu überschreiten, sie also unbedingt der Lage nach dem Epithel zuzurechnen sind". — Eine gleiche Lage an der Corium-Epidermis-Grenze besitzen die Chromatophoren auch in der Haut von Grampus griseus. Nur will es mir scheinen, als ob einige von ihnen die unterste Grenze der tiefsten Epidermiszellen mit ihrem Körper oder einem Fortsatz überschreiten. Die Haut ist ja leider beim Fixieren nicht mehr lebensfrisch gewesen, so daß in manchen Papillen das Corium sich von der Epidermis abgehoben hat. In solchen Fällen ist der Eindruck einer Zugehörigkeit der Chromatophoren zum Corium viel deutlicher, als sie etwas aus ihrer ursprünglichen Lage heraus-

gerissen erscheinen, während die benachbarten basalen Epidermiszellen ihre Lage durchaus beibehalten haben. Ebenso vermag ich nicht zu entscheiden, ob die die Chromatophoren umgebenden Spalten auf postmortale Veränderungen zurückzuführen sind oder nicht. Man findet in ihnen meist eine Anzahl kleiner sich mit Hämatoxylin blau färbender Tröpfchen. (Abb. 3.) Ähnliche „Retraktionserscheinungen“ an den Pigmentzellen hat auch Stiglbauer an seinem Material beobachtet. Er macht besonders darauf aufmerksam, „da sie für eine gewisse Verschiedenheit derselben gegenüber den benachbarten einfachen Zylinderzellen spricht“. Daß bei anderen Wirbeltieren „die Grenze zwischen Corium und Epidermis durch pigmentierte Gebilde durchbrochen wird“, und zwar in beiden Richtungen, dürfte nach den Untersuchungen von Kornfeld bei Anuren, nach denen von Schmidt bei Reptilien sicher stehen. Da nun Kükenthal, wie oben bereits erwähnt, bei Embryonen anderer Cetaceen Chromatophoren sowohl im Corium als auf der Grenze wie auch in der Epidermis gefunden hat, Dosch ähnliche Verhältnisse bei Sirenen beschreibt, dürfte der Schluß nicht von der Hand zu weisen sein, daß auch die Chromatophoren beim erwachsenen Grampus griseus aus dem Corium stammen. Die Einwanderung erfolgt aber nur im Embryonalleben. Ich möchte aber zum Schluß nochmals betonen, daß ich diese Angaben nur als Wahrscheinlichkeitsbeweise betrachte, die nur für das vorliegende Objekt Gültigkeit haben sollen. Ein Fehler vieler Untersucher liegt in den Verallgemeinerungen, sei es im bejahenden oder verneinenden Sinne.

Literatur.

Anderson, R. J., Note on the skull and teeth of a Grampus. Rep. 82d Meet. Brit. Ass. Adv. Sc. 1913, S. 502—503. — Bloch, B., Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **124**, 129—208. 1917. — Dosch, Fr., Bau und Entwicklung des Integuments der Sirenen. Jenaische Zeitschr. f. Naturw., **53**, N. F., **46**, 805—54. 1915. — *Facciolà, L., Cattura di un „Grampus griseus“ G. Cuv. nello stretto di Messina. Boll. Soc. zool. ital (3.) Vol. 1. 1912, S. 153—160. — Fischel, A., Beiträge zur Biologie der Pigmentzelle. Anat. Hefte **174**, 1—136. 1919. — *Flower, On Risso's dolphin, Grampus griseus Cuv. Trans. zool. Soc. London 1874, S. 1—21. — *Forbin, V., Le mystérieux dauphin du détroit de Cook. (Grampus griseus). Nature. Paris, Ann. 40, 1912. S. 159—60. — Japha, A., Über die Haut nordatlantischer Furchenwale. Zool. Jahrb. Anat. **24**, 1—40. 1907. — Japha, A., Weitere Beiträge zur Kenntnis der Walhaut. Zool. Jahrb. Anat. Suppl. 12, 1910, S. 711—18. — Koelliker, A., Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6. Aufl. **1**, 201—03. 1889. — Kornfeld, W., Über Pigmentbrücken zwischen Corium und Epidermis bei Anuren. Anat. Anz. **53**. 216—229. 1920. — Kükenthal, W., Vergleichend-anatomische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen an Walthieren. Denkschr. d. mediz.-naturw. Ges.

*) Nicht zugänglich gewesen.

Jena, **3**, 1—19. 1893. — *Leboucq, H., Recherches sur la morphologie de la main chez les mammifères marins. Arch. Biol. **9**., 571—648. 1889. — *Le Danois, E., Description d'un embryon de Grampus griseus Gray. Arch. zool. expér. (5.) **8**, 1911. S. 399—421. — Murie, G., On Risso's Grampus, G. rissoamus Desm. Journ. Anat. Physiol., **5**, 118—138. 1871. — Murisier, P., Le pigment mélanique de la Truite. Salmo lacustris L. II. Revue suisse zool. **28**, 149—195. 1920. — Rabl, H., Über die Herkunft des Pigmentes in der Haut der Larven der urodelen Amphibien. Anat. Anz. **10**, 12—17. 1895. — *Razzauti, A., Grampus griseus (S. Cuv.). Monit. zool. ital. Anno 21. 1910. S. 85—95. — Schmidt, W. J., Die Melanophoren der Reptilienhaut. Arch. mikr. Anat. **90**, 1917. — Schmidt, W. J., Über die Methoden zur mikroskopischen Untersuchung der Farbzellen und Pigmente in der Haut der Wirbeltiere. Zeitschr. wiss. Mikrosk. **35**, 1—43. 1918. — Schmidt, W. J., Einige Versuche mit Bruno Blochs „Dopa" an Amphibienhaut. Dermatol. Zeitschr. **27**, 284—295. 1919. — Stiglbauer, R., Der histologische Bau der Delphinhaut mit besonderer Berücksichtigung der Pigmentierung. Sitzungsber. K. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl., **122**, Abt. III, 1913, S. 17—26.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Breslau [Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Jadassohn].)

Zur Pathogenese der Trichophytide.

Von

Dr. **Max Jessner,**
Oberarzt der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 9. September 1921.)

Seit Jadassohn 1911 das Krankheitsbild des Lichen trichophyticus zum erstenmal beschrieben, Guth es 1914 auf Grund des Materials der Berner Klinik ausführlich bearbeitet hat, sind zur Klinik dieser Erkrankung außer dem nodösen Trichophytid Blochs noch weitere Varietäten hinzugekommen. Inga Saeves teilte den ersten Fall des von Jadassohn sog. Lichen trichophyticus corymbiformis mit, Sutter und letzthin O. Naegeli scarlatiniforme Exantheme, Bloch die Erythema exsudativ. multiforme-ähnliche und die papulo-pustulöse Form dieser Dermatose.

Die Pathogenese, für die ektogene Autoinokulation, hämatogene Verschleppung von Pilzelementen oder von toxischen Substanzen, möglicherweise auch beides, in Betracht kommen, ist bisher noch nicht definitiv geklärt. Der Transport der Pilze auf dem Blutwege erscheint mir in den hier zu berichtenden Fällen zum erstenmal erwiesen.

Fall 1. Der 10jährige Knabe H. M. war seit November 1919 an einem Ausschlag am Kopf erkrankt. Er suchte am 12. III. 1920 unsere Poliklinik auf. Hier wurde eine außergewöhnlich stark ausgebreitete, wenig entzündliche, rein oberflächliche Trichophytie des behaarten Kopfes (mikroskopisch Pilze +, kulturell s. weiter unten) festgestellt. Am 13. III. 1920 wurde er mit Röntgenstrahlen in der an unserer Klinik üblichen Weise (5stellig mit 1 mm Alum.-Filter) epiliert. 18 Tage darauf sahen wir ihn wieder. Die Erkrankung war auf den behaarten Kopf beschränkt geblieben und nirgends infiltriert. In der Nacht vom 7. zum 8. IV. bekam er plötzlich einen hochroten Ausschlag im Gesicht, am Morgen darauf am ganzen Körper. Das Allgemeinbefinden war angeblich wenig beeinträchtigt. Die Mutter, erfahren in Kinderkrankheiten, denkt an Masern und bringt ihn am 9. IV. in die Klinik.

Bei der Aufnahme ist der behaarte Kopf reichlich mit Schuppen bedeckt, besonders am Hinterhaupt und in der Scheitelgegend, weniger an den Schläfen und am Vorderhaupt. Die Haare sind bis auf eine kleine Stelle in der Wirbelgegend ausgefallen. Auch hier sind sie locker; nirgends Infiltration. In den Haaren und Schuppen reichlich Pilze als Endothrix- und Ektothrixform.



Mastoideal-, Nuchal-, Cervicaldrüsen erbsen- bis bohnengroß, nicht druckempfindlich. Im Drüsenpunktat Pilze (mikroskopisch und kulturell) negativ. Am ganzen Körper ausgeprägter Lichen trichophyt., am Rumpf und an den Extremitäten rein follikulär, aus einzelnen, zum Teil aggregierten, hochroten, zumeist lichenoid glänzenden Knötchen bestehend, bis auf mehrere zehnpfennig- bis einmarkstückgroße Herde am Schultergürtel, die dem Typus des seborrhoischen Ekzems entsprechen. Von der diffus schuppenden Kopfhaut nach dem stark follikulär befallenen Gesicht und Nacken zeigt das Exanthem fließende Übergänge, so daß an Stirn und Schläfen eine scharfe Abgrenzung des Lichen von der Kopftrichophytie unmöglich ist. Im Nacken und an den Ohrmuscheln einzelne stecknadelkopfgroße Pusteln (Pilze negativ). Trichophytinreaktionen: Intradermo positiv, Moro im kranken Herde positiv, an normaler Haut negativ. Im Blut 16 000 Leukocyten (71% Polynucleäre, 17% Lymphocyten, 9% Eosinophile, 3% Mononucleäre). Kein Fieber. Schleimhäute o. B. Über beiden Lungen leichte Bronchitis. Trotz eifrigen Suchens können in den follikulären Efflorescenzen am Rumpf und im Gesicht Pilze nicht gefunden werden. Hingegen finden sich im Kalilaugenpräparat eines der Herde des Schultergürtels vom Typus des seborrhoischen Ekzems reichlich Pilzfäden in einem Lanugohaar.

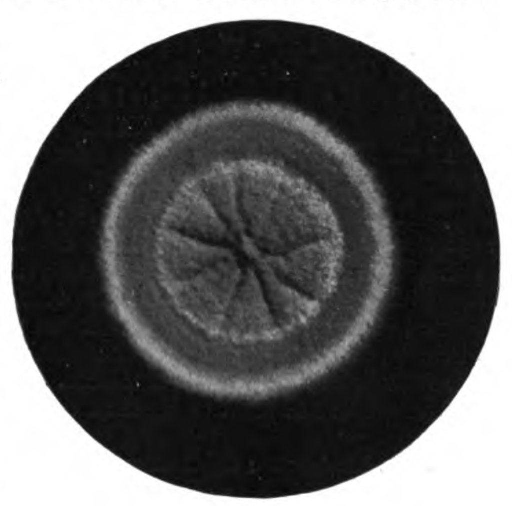


Abb. 1.

Am Tage der Aufnahme werden nach gründlicher Reinigung an einer normalen Hautstelle der Ellenbeuge mittels Rekordspritze 20 ccm Blut der Armvene steril entnommen und in verflüssigte Milieu de conservation-, Glykose- und Maltoseagarröhrchen verimpft (auf 10 ccm Agar 1—2 ccm Blut). Hiervon werden Platten gegossen. Nach 10 Tagen zeigt sich auf einer der Milieuplatten, die als fünfte oder sechste gegossen war, eine kleine weiße staubige Pilzkolonie. 2 Tage darauf bilden sich in der Mitte ein kleines Knöpfchen und, kranzförmig angeordnet, feinste Wassertröpfchen. Die Kolonie wird, da der Blutagar schon sehr trocken ist, bald weiter geimpft. Der gezüchtete Pilz wächst auf Milieu de conservation anfangs reinweiß und pulvrig. Früher oder später fängt die Mitte an, einen gelblichen Farbton anzunehmen, es entsteht ein Knöpfchen, ein Ring feinster Wasserperlen; oft, aber nicht immer, bilden sich sehr regelmäßige Radiärfalten (cf. Photographie des in einem Erlenmeyerkölbchen gezüchteten Pilzes). Die gelbliche Farbe breitet sich allmählich über die ganze Kolonie aus. Schon frühzeitig treten recht zahlreiche Tochterkolonien auf. Auf zuckerhaltigem Nährboden verflaumt der Pilz ganz außerordentlich schnell und wächst je nach den Nährbodenserien zuerst weiß, um bald einen gelblich-bräunlichen Farbenton anzunehmen. Die Kulturen des vom Kopf gewachsenen und des aus dem Blut gezüchteten Pilzes gleichen sich vollkommen. Anfangs glaubte ich, daß es sich — nach seinem Wachstum auf Milieu de conservation — um ein Trichophyton granulosum handelt, zweifelte aber dann wieder daran. Weder Herr Oberarzt Dr. W. Fischer noch Herr Prof.

Lewandowsky konnten den Pilz trotz ihrer großen Erfahrung auf diesem Gebiete mit einer der ihnen bekannten Trichophytonarten identifizieren. Ebensowenig Herr Prof. Plaut, Hamburg, der die Güte hatte, mir folgendes mitzuteilen:

„Er hat mit den mir bekannten Dermatomykoseerregern in seinem Wachstum auf Milieu d'épreuve keine Ähnlichkeit, gehört aber zu den Botrytisarten. Diese Eigenschaft teilt er ja mit den Trichophytonpilzen. Es gibt aber eine große Anzahl Botrytisarten, die als Saprophyten auf abgestorbenen Pflanzen vegetieren und keine pathogenen Eigenschaften entfalten, wenn man sie einimpft. Da aber mit diesem Botrytis eine Retrokultur von einer positiven Menschenimpfung gelungen ist, so muß man annehmen, daß es sich um eine neue Art handelt. Die Blutkultur und die anderen Kulturen (vom Kopf und von der angegangenen Trichophytie bei der Kollegin s. weiter unten) halte ich nach den angestellten Kammerzüchtungen für identisch [1])."

Die Pathogenität dieses Pilzes ist sehr gering. Impfungen bei 2 Meerschweinchen gehen nicht an, auch bei 2 Erwachsenen und bei 2 Kindern nicht. Hingegen gibt sowohl der Kopf- wie der Blutpilz bei einem Kollegen, der nach einer überstandenen tiefen Trichophytie stark allergisch reagiert, deutliche Frühreaktion, der Blutpilz außerdem bei einer Kollegin eine oberflächliche erythemato-squamöse Trichophytie (Inkubation 8 Tage; mikroskopisch noch nach 21 Tagen Mycelfäden in Schuppen und Haaren; Retrokultur positiv; spontane Abheilung nach 4 Wochen).

Fall 2. Knabe S. R., 11 Jahre alt; Aufnahme am 8. III. 1921. Am Hinterkopf ein etwa kleinhandtellergroßer, das Hautniveau um $^1/_2$ cm überragender stark eitriger Kerionherd. Im Nacken rechts, am Halse links, beiderseits am Unterkieferwinkel, teils oberflächliche, teils tiefe typische Trichophytieherde mit starker krustöser Auflagerung. Außerdem zwischen den Schulterblättern, an der l. Schulterwölbung, an der rechten Achselhöhle sowie am l. Glutäus erbsen- bis 1-markstückgroße oberflächliche Herde. In allen oberflächlichen Herden sind mit Ausnahme des Herdes am l. Glutäus Pilze nicht nachweisbar.

9. III. Blutstatus: $4^1/_2$ Millionen Erythrocyten, 20 800 Leukocyten, davon Polynucleäre 72%, Lymphocyten 24%, Mononucleäre 1%, Eosinophile 1%, Übergangsformen 2%. Temperatur 37°.

Auflegen bzw. Einreiben mit 50 proz. Trichophytinlanolin an normalen Hautstellen.

10. III. Temperatur morgens 37,8°, keine Beschwerden. An den mit Trichophytinsalbe eingeriebenen Hautstellen deutliche Reaktion, aus zahlreichen stecknadelkopfgroßen hellroten Knötchen oder Bläschen bestehend. Pilze negativ. Versuche, mit Senfpapier und feuchtem Verband Herde zu provozieren, sind negativ ausgefallen. Gießen von Blutplatten mit Maltose- und Glykoseagar wie oben.

11. III. Röntgenepilation des ganzen Kopfes.

12. III. Intradermoreaktionen (Trichophytin Höchst und 2 an der hiesigen Klinik hergestellte stark wirksame Trichophytine 1 : 30). 6 Stunden darnach Gießen von Blutplatten mit Glykose- und Maltoseagar.

13. III. Trichophytinreaktionen stark positiv. Heute früh am Bauch und Rücken ausgebreiteter Lichen trichophyticus, aus einzelstehenden,

[1]) Den 3 genannten Herren sage ich auch an dieser Stelle für ihre große Liebenswürdigkeit meinen besten Dank. Eine ausführliche Beschreibung dieses Pilzes sowie eine Namengebung möchte ich bei der bisher, soweit ich sehe, vollständigen Isoliertheit des Befundes unterlassen. Für diese Arbeit kam es ja nur auf die oben genauer besprochenen klinischen und pathogenetischen Gesichtspunkte an.



nirgends aggregierten, hochroten, follikulären Knötchen bestehend. Pilze negativ. Wiederum Gießen von Blutplatten.

14. bis 22. III. Der Lichen trich. geht langsam zurück. Täglich bzw. jeden zweiten Tag intravenöse Injektionen von Trichophytin 0,04, steigend bis 2 mal täglich 0,5. Keine sichtbare Einwirkung auf den zurückgehenden Lichen trich. Keine Temperaturerhöhung.

24. III. Lichen trich. verschwunden. Heute 2 mal 0,5 Trichophytin intravenös. Mittags werden auf den äußeren Streckseiten der Beine und am oberen äußeren Teil der Glutäen eine Anzahl von Follikelschwellungen von normaler oder rötlicher Farbe bemerkt. Einzelne Efflorescenzen sind vesikulös und von einem schmalen entzündlichen Hof umgeben. Pilze negativ.

25. III. Morgens sind die entzündlichen Efflorescenzen zurückgegangen. Nach 0,5 Trichophytin intravenös flackern sie gegen Abend wieder auf (?).

26. III. 0,5 Trichophytin intravenös.

29. III. Vor- und nachmittags 0,5 Trichophytin intravenös. Die follikulären Efflorescenzen sind verschwunden. Abends 37,5°.

30. III. Vor- und nachmittags 0,6 Trichophytin intravenös. Abends Temperatur 38,9°. Keine neuen Hauterscheinungen.

21. III. Auf einer der am 13. III. früh gegossenen Maltoseagarplatten eine ganz kleine, weiße, nicht flaumige Pilzkolonie. Sonst steril.

23. III. Kolonie größer geworden. Überimpft auf Maltose-, Glykoseagar und Milieu de conservation. Es wächst ein typisches Gypseum. Die weitere Prüfung ergibt, daß es bei Meerschweinchen wie fast alle unsere Gypseumstämme nicht angeht, hingegen bei 2 Menschen eine oberflächliche Trichophytie hervorruft, mit reichlichem Pilzbefund und positiver Retrokultur nach 2 und 3 Wochen.

Die vom stark verkrusteten eitrigen Kerionherd am Kopf angelegten Kulturen sind alle verschmutzt.

Der erste Fall bietet in fünffacher Hinsicht Bemerkenswertes. Erstens durch das Auftreten eines Lichen trichophyticus bei einer oberflächlichen Trichophytie; zweitens durch das Auftreten in Form eines akuten Exanthems, das die Mutter an Masern erinnerte (vgl. Sutter); drittens durch den Pilzbefund in einem Lichenherde; viertens durch die Art des Pilzes und vor allem fünftens durch den Pilzbefund im Blute.

Ein Lichen trichophyticus bei oberflächlicher Trichophytie ist bis vor kurzem überhaupt nicht beobachtet worden. Den ersten derartigen Fall stellte kürzlich Delbanco in der Dermatologischen Gesellschaft in Hamburg-Altona vor. Bei einem Knaben mit ausgebreiteter oberflächlicher Trichophytie des Gesichtes trat nach einer intracutanen Trichoninjektion ein Lichen trichophyt. auf. Bisher nahm man ziemlich allgemein an, daß zur Entstehung eines Lichen trichophyt. eine tiefe Trichophytie und eine Trichophytieallergie notwendig sei. Daß aber auch oberflächliche Trichophytien Allergie bedingen können, ist schon lange bekannt (vgl. z. B. Jadassohn). Es ist auch erwiesen, daß bei oberflächlichen Trichophytien (Waelsch), ja selbst bei der Mikrosporie (Frédéric), die doch, mit Ausnahme weniger bekannt gewordener Fälle, die geringste Gewebsreaktion auslöst, Zerstörungen der Follikel-



wände, Infiltration mit Riesenzellen in der Umgebung der Follikel und Erweiterungen der Gefäße vorkommen. Es braucht demnach nicht wunderzunehmen, daß bei solchen — zumal wenn sie sehr ausgedehnt sind — ein Übergang der Pilze ins Blut stattfinden kann. Jedenfalls ist durch Delbancos und meine Beobachtungen die Möglichkeit des Auftretens eines Lichen trichophyticus ohne die makroskopischen Gewebsalterationen der tiefen Trichophytie erwiesen.

In diesem Falle könnte man auch erwägen, ob nicht die Röntgenepilation und die dadurch bedingte verstärkte Reaktion der geschädigten Follikel und der sie versorgenden Gefäße als lokaler Reiz gewirkt und zu der Entstehung des Lichen trichophyticus beigetragen hat. Freilich sollte man dann eigentlich erwarten, daß dies öfter eintreten müßte, da ja so viele oberflächliche Trichophytien der Kinderköpfe mit Röntgenstrahlen epiliert werden. Es wäre aber auch möglich, daß die Eigenart des Pilzes dabei eine Rolle spielt, indem sie sowohl die Entwicklung der Allergie als des Lichen trichophyticus — beide miteinander zusammenhängend als bei der oberflächlichen Trichophytie außergewöhnliche Phänomene — bedingt hat.

Der Nachweis von Pilzen in einer Licheneffloreseenz ist nunmehr zum dritten Male erbracht worden; zuerst fand sie Guth mikroskopisch, dann Sutter kulturell, beide in Lichenknötchen. In unserem Falle ist es einer der kleinen seborrhoiden Lichenherde, in dem der Befund gelang, während er trotz eifrigen Suchens in Schuppen und ausgezupften Lanugohaaren der follikulären Efflorescenzen nicht glückte. Man könnte dies hypothetisch etwa in folgender Weise erklären: Die seborrhoiden Herde waren augenscheinlich älter als die follikulären, vielleicht schon durch einen früheren Schub hervorgerufen, als die Hautallergie noch nicht so stark ausgebildet war. Zu dieser Zeit konnten die auf dem Blutwege an die Haarfollikel beförderten Pilzelemente diese noch infizieren, ohne wesentlich behindert zu werden. Sie können also, wie auch auf dem Kopf, dort sowohl um das Haar wie in dem Haare gewuchert sein. Inzwischen wurden die allergisierenden Substanzen reichlicher und begannen mit dem Abbau der Pilze, natürlich zuerst der um das Haar in dem Follikeltrichter befindlichen, auf die sie besser einwirken konnten als auf die intrapilären. Zu diesem Zeitpunkte, in dem also die schwerer erreichbaren Pilze in den Haaren noch nicht zerstört waren, die neuverschleppten in den follikulären Efflorescenzen jedoch sofort abgebaut werden konnten, so daß sie nicht mehr nachzuweisen waren, müßte mein Präparat angefertigt worden sein. Denkbar wäre allerdings auch, daß es sich bei den seborrhoiden Herden mit dem Pilzbefund um eine ektogene Infektion gehandelt hätte (s. weiter unten).

Was Herr Professor Plaut über die Art des Pilzes feststellte, habe ich oben schon gesagt. Da die Botrytes zur gleichen Familie wie die



Trichophytonpilze gehören, braucht uns die Tatsache, daß eine Botrytisform einmal pathogene Eigenschaften entfaltet, nicht zu wundern. Wir sind in der Kenntnis der durch Pilze bedingten Hauterkrankungen und der Hauterkrankungen bedingenden Pilze sicherlich noch nicht am Ende der Erkenntnis angelangt und haben gerade in letzter Zeit auf dem Gebiete der säurefesten Stäbchen durch Kolle, Schloßberger und Pfannenstiel den Beweis erhalten, daß harmlose Schmarotzer durch Tierpassage hochvirulente Eigenschaften erhalten können. Außerdem denke man an die ähnlichen Verhältnisse bei den Sporotrichonpilzen!

Der Nachweis der Pilze im Blute ist in diesem Falle zum ersten Male gelungen. Damit ist für ihn die Frage der Pathogenese des Lichen trichophyt. geklärt. Bevor ich aber auf diese im allgemeinen eingehe, möchte ich den zweiten Fall besprechen.

Dieser liegt klinisch einfacher als der erste: Knabe mit sehr großem Kerion des Hinterkopfes und einer Anzahl oberflächlicher Trichophytieherde am Rumpf. Hierbei ist zunächst auffallend, daß in den in der Nähe des Kerions befindlichen oberflächlichen Herden keine Pilze zu finden sind, wohl aber in dem weiter entfernt liegenden Herd am Gesäß. Es braucht uns dies aber nach dem Peddersenschen Befunde stärkerer Allergie in der Umgebung des Kerions und den Ergebnissen der Sutterschen Reinokulationen in unmittelbarer Nähe und entfernt vom primären Trichophytieherd, über die er in diesem Archiv 1920 berichtete, nicht mehr zu wundern. Es spricht in gleichem Sinne.

Die Manipulationen, die unternommen wurden, um einen Lichen trichophyticus hervorzurufen, nachdem es mit Senfpapier und feuchtem Verband nicht gelungen war, und die Daten des Gießens der Blutplatten sind aus der Krankengeschichte ersichtlich. Der Versuch, die evtl. Reizwirkung der Röntgenepilation auszunutzen, lag nach dem beim ersten Fall Gesagten nahe. Ob es diese oder die Trichophytininjektionen gewesen sind, die das prompte Erscheinen des Lichen bewirkt haben, ist nicht zu entscheiden, doch möchte ich die Schuld eher letzteren zuschieben. Es ist aber auch möglich, daß beides dazu beigetragen hat, indem aus dem durch die Röntgenbestrahlung gereizten Kerion durch die Trichophytininjektion Pilze leichter mobilisiert werden konnten.

Über den Pilz, der hier aus dem Blute gezüchtet wurde, ist nichts Besonderes zu sagen. Es ist ein Trichophyton gypseum. Daß er für Meerschweinchen nicht pathogen war, war uns nicht weiter erstaunlich, da alle unsere, auch von Kerionfällen stammenden Gypseumstämme, selbst das Gypseum granulosum, das nach W. Fischer in Berlin doch außerordentlich virulent ist, in den letzten Jahren hier sehr schwach tierpathogen waren. Martenstein hat auf der Suche nach einem recht pathogenen Pilz, den er für seine kürzlich in diesem Archiv publizierten





Versuche brauchte, im vergangenen Jahre alle unsere Gypseumstämme verimpft und dabei festgestellt, daß ihre Tierpathogenität außerordentlich gering war. Ob in meinem Falle der Aufenthalt der Pilzsporen im allergischen Serum — wie man nach den Versuchen von Blumenthal und v. Haupt, Martenstein und Nathan vielleicht annehmen könnte — einen virulenzvermindernden Einfluß gehabt hat, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Es sind in dieser Richtung Versuche im Gange. Die von dem stark verkrusteten und eitrigen Kerion angelegten Kulturen sind leider alle verschmutzt. Als dann später, nachdem auf der Blutplatte die Gypseumkolonie gewachsen, wieder Kulturen vom Kerion angelegt werden sollten, waren hier nur noch ganz vereinzelte und nur nach der Pellizarimethode (Auslöffelung von Keriongewebe, Untersuchung in Kalilauge) Pilze zu finden. Die Kulturen gingen nicht an oder verschmutzten ebenfalls.

Ich möchte nunmehr noch den heutigen Stand der Pathogenese der Trichophytide skizzieren. Die Entwickelung der Frage bis 1919 hat Sutter diskutiert, und kürzlich ist Bloch in diesem Archiv ausführlich darauf eingegangen. Auf diese beiden Arbeiten muß ich verweisen, um Wiederholungen zu vermeiden. Augenblicklich kann man folgendes sagen:

1. Die von den meisten Autoren angenommene hämatogene Verschleppung von Pilzelementen ist bewiesen; sowohl durch die eben beschriebenen Fälle wie auch durch den letzthin auf dem 12. Kongreß von Bruusgaard mitgeteilten Fall, in dem er aus Knoten eines nodöspustulösen Trichophytids Pilze züchtete[1]).

Dabei kann die Tatsache, daß der Lichen trichophyticus oft plötzlich, als Eruptionsexanthem, entsteht, beruhen:

a) entweder darauf, daß die Pilze auf einmal in die Blutbahn gelangen, sei es durch irgendeine lokale Reizung, sei es dadurch, daß die Gewebsalteration, welche den Eintritt der Pilze in die Blutbahn ermöglicht, an verschiedenen Stellen zugleich einsetzt (Gleichmäßigkeit der lokalen Allergieentwicklung);

b) oder darauf, daß die Pilze sukzessive in die Blutbahn gelangen, in ihr im allgemeinen zerstört werden, sich aber in der Haut speziell an den Follikeln festsetzen. Sobald dann die Allergie einen gewissen Höhegrad erreicht hat — daß sie sich mit großer Plötzlichkeit manifestieren kann, ist aus der experimentellen Tiertrichophytie bekannt (Hanawa) — bricht der Lichen als Reaktionsphänomen auf die latent in der Haut liegenden Pilze oder deren Reste aus.

Ein Nachweis von Pilzen im Blute dürfte praktisch nur im ersteren Falle möglich sein. Und auch dabei wird er nach meinen bisherigen Er-

[1]) Anm. b. d. Korr.: Inzwischen ist es, wie ich aus einem Referat im Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. II, S. 351 ersehe, auch Ambrosoli gelungen, bei einem Fall von Lichen trich. Pilze aus dem Blute zu züchten.



fahrungen nur dann gelingen, wenn man die Blutplatten so rasch wie möglich nach dem Ausbruch des Lichens oder, was praktisch ja schwer durchführbar ist, bei Kerion ohne (also vor!) Lichen trichophyticus zu wiederholten Malen gießt. Jedenfalls habe ich in Fällen, in denen das Exanthem schon mehrere Tage oder länger bestand, keine Erfolge gehabt. Das gleiche gilt für das Auffinden der Pilze in den Efflorescenzen, wofür außer dem, was ich bei Besprechung meines Falles 1 sagte, auch die Tatsache spricht, daß Sutter nur in den ersten Tagen nach Auftreten des Lichen Pilze kulturell nachweisen konnte.

Daß man zur Blutentnahme eine sicher efflorescenzfreie, gründlich mit Benzin und Alkohol gereinigte Hautstelle zu wählen hat, ist selbstverständlich, muß aber doch im Hinblick auf die Pilzbefunde Du Bois' auf anscheinend normaler Haut einer Trichophytikerin betont werden.

2. Die Ansicht, daß Pilztoxine einen Lichen trichophyticus hervorrufen können, wird neuerdings namentlich von Bloch vertreten. Auch O. Naegeli schließt sich dem an. Für die in der Umgebung von Trichophytin-Intradermoreaktionen oft auftretenden lichenoiden Efflorescenzen hat dies Sutter schon erwogen. Allerdings sind die Trichophytindosen, die Bloch gibt, ungeheuer groß. Ich habe versucht, mir über den Trichophytingehalt des Kerions einen Anhaltspunkt dadurch zu verschaffen, daß ich Kerionsubstanz mit der doppelten Menge destillierten Wassers verrieb, schüttelte, filtrierte, eindickte und damit bei Allergischen Intradermoreaktionen anstellte. Sie fielen nur sehr schwach positiv aus. Man könnte m. E. bei den Exanthemen Blochs sehr wohl auch an eine Reaktion der allergischen Haut auf die Verankerung des massenhaften Trichophytins denken oder an die Reaktion von in die Haut früher abgelagerten Pilzen resp. deren Resten. Dabei könnte man sich im 2. Falle noch vorstellen entweder, daß zuerst bei noch schwachem Allergiezustande zunächst gar keine Reaktion auf die Pilze aufgetreten ist, daß diese aber erfolgt, wenn so große Dosen Trichophytin vom Blut aus an die Haut herantreten. Oder aber es könnte sich vielleicht wirklich um einen „latenten" Lichen trichophyticus handeln, der durch die hämatogene Trichophytinzufuhr zur Reaktion gebracht und hierdurch manifest wird, wie wir es beim Lichen scrophulosorum kennen (Jadassohn). Von 6 Kerionfällen, bei denen wir Trichophytin in Blochs Dosen intravenös gaben, reagierte nur der oben beschriebene Fall 2 mit den aus der Krankengeschichte ersichtlichen follikulären Efflorescenzen an den Oberschenkeln. Ob sie in Blochs Sinne aufzufassen sind, möchte ich gerade bei diesem Fall, dessen Lichen trichophyticus sicher durch hämatogene Verschleppung von Pilzelementen hervorgerufen war, dahingestellt sein lassen.

3. Die ektogene Entstehung des Lichen trichophyticus könnte noch immer speziell für diejenigen Fälle in Betracht kommen, in denen der



Lichen vorzugsweise in der Umgebung des Kerions auftritt (Fälle von Sutter und Guth). Wir haben solche Fälle ebenfalls seither wiederholt gesehen. Auch bei dem korymbiformen Lichen trichophyticus wäre, neben der lymphogenen Ausbreitung, die ektogene Einimpfung möglich. Wir könnten zur Erklärung der relativ beschränkten Lokalisation in den ersteren und der absoluten in den letzteren Fällen noch annehmen, daß gerade in der Umgebung der Trichophytieherde derjenige Grad der Allergie vorhanden ist, welcher zu der Entstehung des Lichen trichophyticus erforderlich ist. Man könnte sich in analoger — allerdings etwas künstlicher — Weise auch vorstellen, daß die hämatogen in die Haut kommenden Pilze oder deren Reste gerade an diesen Stellen die lichenoide Reaktion bedingen, wie man das auch bei den rezidivierenden Roseolen getan hat.

Literatur.

Siehe bei: Bloch, Zur Pathogenese des Trichophytide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **129**. — Guth, Über lichenoide Trichophytie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **118**. — Sutter, Zur Kenntnis der Pathogenese der Trichophytide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **127**. — Außerdem: Blumenthal u. v. Haupt, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 2. — Delbanco, Dermatol. Wochenschr. 1920, Nr. 13. — W. Fischer, Dermatol. Wochenschr. **65**. — Frédéric, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **59**. — Jadassohn, Londoner Kongreß 1896. — Kolle, Schlossberger u. Pfannenstiel, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16. — Martenstein, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. — O. Naegeli, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **134**. — Nathan, Dermatol. Wochenschr. **71**. — Riehl, Dermatol. Wochenschr. **70**. — Waelsch, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **35**.



Beitrag zur Klinik der Urticaria.

Von

Dr. **L. Hahn** und Dr. **M. Kraupa**,
Teplitz-Schönau.

(Eingegangen am 7. September 1921.)

Das Auftreten von leichter und schwerer Urticaria im Symptomenbilde der sog. Vasoneurose gehört gewiß zu den häufigen und bekannten Erscheinungen. Daß ein solches urticarielles Exanthem sowohl durch seine Extensität als auch durch die das Krankheitsbild zu einem subjektiv und objektiv schweren Komplex gestaltende, wechselvolle Lokalisation zu Symptomen führt, wie sie der von uns beobachtete Fall aufweist, dürfte zu den Seltenheiten der auch sonst an Überraschungen so reichen Vasoneurose zu zählen sein.

Die 33jährige Patientin erkrankte am 3. V. 1920 nach Hantierung mit Naphthalin an Urticaria, und zwar unter Schüttelfrost und schwerem Übelbefinden. Das Exanthem, das sich sprunghaft über die ganze Körperoberfläche verbreitete, bestand aus dicken Quaddeln, die stellenweise zu handtellergroßen Flecken konfluierten, und hielt eine volle Woche an. Während dieser Zeit kam es wiederholt zu Anurie, Lahmlegung der Darmtätigkeit nach einem Vorstadium von Durchfällen, kurzdauernder Aphonie, die dann einer gleichfalls nur wenige Minuten anhaltenden Heiserkeit wich; es traten Blasen im Mund und an der Lid- und Bulbusbindehaut auf, die ebenso rasch vergingen, wie sie gekommen waren. Am 4. und 5. Tag trat außerdem mehrmals eine mehrere Minuten anhaltende linksseitige Hemianopsie auf. Leider war es nicht möglich, während des Bestehens der Hemianopsie mit dem Augenspiegel zu untersuchen. Zwei Tage später war der Spiegelbefund normal.

Die Patientin hatte nach gleichem Anlaß bereits zweimal Urticaria durchgemacht, das erstemal im Sommer 1918 (Dauer 3 Tage), das zweitemal im Sommer 1919 (Dauer 5 Tage). Bis auf die okulären Erscheinungen war der Verlauf stets gleich, nur hatten nach der ersten Erkrankung durch mehrere Tage Ödeme an den Extremitäten bestanden, auch das Gesicht war gedunsen. Harnbefund und Blutdruck dabei stets normal. Während des zweiten Anfalles kam noch eine kardiale Komponente hinzu. Nach mehreren Minuten schwerer, der Patientin unerklärlicher Beängstigung trat starkes Herzklopfen bei hartem Puls, Oppressionsgefühl, allgemeiner Blässe auf und ging nach etwa einer Viertelstunde vorüber.

Die internistische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Allgemeiner Habitus schwächlich. Haut und Schleimhäute blaß, mäßig entwickelte Fettpolster. Keine Ödeme, kein Exanthem an der Haut und den sichtbaren Schleimhäuten. Skelett, Muskulatur, Gelenke ohne Befund, ebenso das Nervensystem. Ein besonderes Augenmerk wurde selbstverständlich auf den kardiovasculären Apparat gelegt, der den Befund einer allgemeinen Hypoplasie



bot. Das Herz klein (Tropfenherz [Maße: Mr = 1, Ml = 7 cm]), Aorta lang und schmal, die größeren Gefäße sämtlich deutlich in ihrer Wandung verdickt, lebhaft pulsierend. Puls an der weichen Radialis regelmäßig, leicht unterdrückbar, Blutdruck 105/60, respiratorische Arhythmie. Die Palpation des rechten Ventrikels bei tiefer Exspirationsstellung ergibt deutliche Hypertrophie. Über der Pulmonalis lauter 2. Ton tastbar. Auscultatorisch bestand ein leises präsystolisches Geräusch an der Herzspitze, Akzentuation des 2. Pulmonaltones. Nach mehrmaligem Aufsetzen Deutlicherwerden des präsystolischen Geräusches. An beiden Unterschenkeln Narben nach Exstirpation von Varicen. Varicen über der Patella des linken Beines. Hände und Füße kalt, keine Zeichen einer Dekompensation, keine Spur von Cyanose, keine Ödeme, keine Leberschwellung, keine Stauungsbronchitis. Der Befund an den übrigen Organen ohne Bedeutung. Anamnese: 1913 Sepsis nach einem Panaritium, ohne Gelenkschwellungen; mehrere Untersuchungen nachher ergaben bei einigen Ärzten die Diagnose Mitralinsuffizienz, bei anderen negativen Befund. Trotz der vorangegangenen Sepsis faßten wir in Anbetracht des seither symptomlosen Verlaufes des Herzfehlers diesen als angeborene Mitralstenose bei gleichzeitiger Hypoplasie des gesamten Herz-Gefäßapparates im Rahmen eines Status degenerativus auf und führten die Urticaria auf Gefäßkrisen zurück. Diese Auffassung wurde durch die weitere Beobachtung der Patientin bestätigt, die 5 Monate später an Gefäßkrisen verschiedenster Lokalisation (Herz, Gehirn, Extremitäten, Niere) erkrankte und während mehrerer Anfälle von uns gesehen wurde. Im Verlauf dieser stellte sich auch wiederholt kurzdauernde Amaurose und wiederum Hemianopsie ein. Die subjektiv schwerwiegenden Anfälle zeigten das Bild einer Angina pectoris vasomotoria mit allen ihren Symptomen, wie sie der eine von uns in einer Arbeit über die „Vasoneurose"[1]) näher beschrieben hat. Zudem bestanden Erscheinungen von Spasmen der Darm- und Nierengefäße (Obstipation, Anurie). Die zufällig gemachte Beobachtung, daß sich regelmäßig das Auftreten der Vasoconstriction an Angina follicularis anschloß, bewog uns, der Patientin zur Tonsillektomie zu raten, die am 7. XI. durchgeführt wurde.

Gegen die Pectoralkrisen hatten sich uns intravenöse Injektionen von Papaverin (0,04) ausgezeichnet bewährt, ebenso der Gebrauch von Amylnitrit zum Coupieren des herannahenden Anfalles. Die Tonsillektomie sowie der chronische Gebrauch von Papaverin 0,04, Diuretin 0,2, Chinin 0,05 bewirkte eine bedeutende Besserung.

Als die Patientin im März dieses Jahres nach kurzdauerndem Einatmen von Naphthalin leichtes Jucken verspürte, dachte sie zunächst nicht an den Beginn einer Urticaria. Bald darnach stellte sich außerordentliches Übelbefinden, Schüttelfrost und Schwächeanwandlung ein. Da dies von der Patientin als Beginn einer Pectoralkrise gedeutet wurde, machte sie von dem ihr hierbei bewährten Amylnitrit und Papaverin Gebrauch und bemerkte gleichzeitig 2 Quaddeln am Halse. Der nun von ihr erwartete Ausbruch der Urticaria blieb jedoch aus, die Quaddeln blaßten ab und verschwanden, ohne daß andere entstanden.

Derselbe Vorgang wiederholte sich in vollkommen gleicher Weise, als die Patientin einige Wochen später trotz aller Vorsicht wieder mit Naphthalin in Berührung gekommen war.

Wir stehen nicht an, in dieser eigenartigen Wirkung des Papaverins, eines exquisit vasodilatatorischen Mittels, eine Rechtfertigung unserer oben angeführten pathogenetischen Auffassung dieser Urticariaform

[1]) L. Hahn, Herz- und Gefäßstörungen bei Lues congenita und luetischer Keimschädigung. Zentralblatt f. inn. Med. 1921, Nr. 30.



zu sehen. Wir möchten nach unseren Erfahrungen die schweren Formen der Urticaria als das Extrem der bei der sog. Vasoneurose geläufigen Erscheinungen von wechselnder Hautdurchblutung (Wechsel der Gesichtsfarbe, Erythema pudicitiae, Dermographismus albus, Acrocyanose, Halbseitenrötung usw.) deuten, die Urticaria selbst durch einen Spasmus der Vasa vasorum in den verschiedensten Gefäßen entstanden denken und als Äquivalent des bei solchen „Vasoneurotikern" gar nicht so seltenen essentiellen Ödems auffassen. Erst vor kurzem hatte der eine von uns (Hahn) Gelegenheit, einen derartigen Fall von universellem Ödem ohne Blutdrucksteigerung und renalen Befund (kein Eiweiß, negatives Sediment, regelrechte Nierenfunktion) bei einer jungen Frau mit deutlichen Symptomen der „Vasoneurose" im Rahmen der parasyphilitischen Konstitution zu beobachten. Ein alimentäres Moment war für die Ätiologie dieses Ödems mit Sicherheit auszuschalten. Die Vasomotorenlabilität im Rahmen einer allgemeinen Herz- und Gefäßhypoplasie bei vorhandener angeborener Mitralstenose und gleichzeitig bestehenden degenerativen Stigmen ist jedem guten Beobachter bekannt und führt zur Vermutung, daß der gesamte degenerative Habitus mit den Gefäßerscheinungen auf eine gemeinsame Ursache, nämlich auf eine Keimschädigung, zurückzuführen sei. Über diese Frage handelt eine eigene Arbeit[1]) des einen von uns, die die Störungen des Herzens und der Gefäße auf der Basis der Lues congenita und der luetischen Keimschädigung zum Gegenstand hat, ab, weshalb wir hier auf diesen Punkt nicht weiter eingehen. Wir wollten diese vom Standpunkt der Gefäßpathologie interessante Beobachtung nicht unveröffentlicht lassen und möchten auf eine Nachprüfung des Papaverins als vorbeugendes und heilendes Mittel solcher Urticariafälle hingewiesen haben.

[1]) L. Hahn l. c.

Untersuchungen über die Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis).

Von

Privatdozent Dr. **B. Lipschütz.**

(Aus der dermatologischen Abteilung des Krankenhauses Wieden in Wien [Vorstand: Primarius Dr. Paul Rusch].)

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juli 1921.)

Inhalt.

Einleitung.

A.

Der jetzige Stand der Lehre von der Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis).

Die „Krankheiten der Herpesgruppe" — Herpes zoster, Herpes genitales und Herpes febrilis — stellen zwar vollkommen voneinander zu trennende Affektionen dar, stehen aber in klinischer, histologischer und biologischer Hinsicht einander so nahe, daß eine gemeinsame Besprechung der über sie ausgeführten Untersuchungen angezeigt ist, zumal die Ergebnisse in vieler Hinsicht Ähnlichkeiten aufweisen. Es war daher auch vollkommen gerechtfertigt, die drei genannten Krankheiten zielbewußt zusammenzufassen — ein besonders von Unna auf Grund des Studiums des „histopathologischen Geschehens" (Unna) klar ausgesprochener Gedanke — und sie als „infektiöse Dermatosen" den „Krankheiten der Pockengruppe" gegenüberzustellen.

Die genaue ätiologische Erforschung der Krankheiten der Herpesgruppe hat aber wie die so vieler anderer Dermatosen bisher das Ziel





nicht erreicht. In den letzten Jahren stark vernachlässigt, finden wir meist nur bei älteren Autoren Angaben über die Ursachen des Herpes, wie z. B. die Protozoenbefunde L. Pfeiffers, die aber einer genauen Kritik nicht standhalten und heute nur mehr historisches Interesse beanspruchen. Auch den in einzelnen Arbeiten sich vorfindenden Angaben über Befunde von Spaltpilzen können wir keinesfalls ätiologische Bedeutung beilegen, da einwandfreie bakteriologische Untersuchungen des Inhaltes frischer Herpesbläschen, ähnlich wie bei Variola- und Varicellaefflorescenzen, die Sterilität derselben demonstrieren, soweit nicht ausnahmsweise Sekundärinfektionen vorliegen.

Für den Herpes zoster wurde bekanntlich die Infektionstheorie 1885 von Erb in Deutschland und Landouzy in Frankreich aufgestellt und als Stützen derselben eine Reihe klinischer Beobachtungen herangezogen, wie epidemisches Auftreten (Kaposi, Trousseau, Erb, Besnier, Head und Campbell usw.), Beginn mit Fieber, stets nachweisbare Schwellung der regionären Lymphdrüsen usw., ferner das Erlangen von Immunität, so daß Rezidive seltener vorkommen soll als Rezidive nach Masern.

Mit der Annahme eines infektiösen Agens in der Ätiologie des Herpes zoster war es aber sehr mißlich bestellt, da es weder gelungen war, die Krankheit oder das hypothetische Virus auf ein zweites Individuum (Mensch oder Tier) zu übertragen, noch irgendwelche mikroskopische Befunde zu erheben, die mit einigem Recht im Sinne des Infektionserregers hätten gedeutet werden können. Untersuchungen des Blutes und der Lumbalflüssigkeit haben, soweit sie einwandfrei ausgeführt worden sind, ebenfalls zu negativen Resultaten geführt. Diese Ergebnisse ätiologischer Untersuchungen über Herpes zoster hatten daher Rist veranlaßt (1904), sich die Frage vorzulegen: „Peut-être s'agit-il d'un de ces microbes dits invisibles, dont on a démontré l'existence dans le molluscum contagiosum, dans la péripneumonie des bovidés, dans la peste bovine, la fièvre aphteuse et la clavelée?" Das geringe Interesse für ätiologische Fragen einerseits sowie die Schwierigkeit derartiger Untersuchungen anderseits haben es aber mit sich gebracht, daß von keiner Seite bisher dieser Anregung nachgegangen worden ist, so daß sichere Beweise für die Infektionstheorie des Herpes zoster bisher fehlen.

Noch weniger als für Herpes zoster besitzen wir geklärte ätiologische Anschauungen über die Ätiologie des Herpes genitalis. Infolge der Unkenntnis der Ursache des Leidens werden die mannigfaltigsten Gelegenheitsmomente zur Erklärung herangezogen. Der „nervöse Habitus" (Kaposi), psychische Aufregungen, sexuelle Neurasthenie, der physiologische Menstruationsprozeß usw. gelten als solche Gelegenheitsursachen; aber auch als Begleiterscheinung einer akuten Gonorrhöe



sowie bei Kranken mit chronischer Prostatitis wird Genitalherpes angeführt und als „nervöse Affektion" (E. Finger) gedeutet. Unna und Kopytowski vermuten eine parasitäre Ätiologie des Genitalherpes und Diday und Doyon vertreten zwar die gleiche Ansicht, jedoch in der merkwürdigen Form, daß sie kein spezifisches Virus annehmen, sondern den Erreger einer vorausgegangenen venerischen Erkrankung für die Ausbildung des Genitalherpes verantwortlich machen. Die bisherigen ätiologischen Vorstellungen über den Genitalherpes müssen daher als ganz vager Natur bezeichnet werden, und der in den Lehr- und Handbüchern der Dermatologie immer wieder vorgenommene Versuch, den Genitalherpes als „nervöses" Hautleiden hinzustellen, entspricht meines Erachtens nur einem Schlagwort, an das wir keine exakte Vorstellungen assoziieren können.

Ungleich schwieriger als beim Herpes zoster und als beim Herpes genitalis gestaltete sich, auf Grund der bisherigen Anschauungen, die Vorstellung über die Ätiologie des Herpes febrilis, und du Castel bemerkt daher ganz richtig, daß diesbezüglich jede Ärztegeneration eine den gerade herrschenden Anschauungen entsprechende Idee sich zurechtgelegt hat. Allerlei Schädigungen des Organismus (Infektionen und Intoxikationen) wurde die Möglichkeit zugesprochen, Herpes febrilis erzeugen zu können. Der fieberhafte Herpes wurde schon seit Jahrhunderten nicht als selbständige Affektion gedeutet, sondern als „manifestation extérieure d'une maladie générale" [1]. Toxische, vasomotorische, trophoneurotische Faktoren, Neuritis der entsprechenden Nervenstämmchen usw. werden in der Regel herangezogen, um das Wesen des fieberhaften Herpes zu erklären; Schottmüller möchte die meisten Fälle von Febris herpetica auf Coliinfektionen zurückführen und Drigalsky berichtet über das Vorkommen von Meningokokken im Bläscheninhalt bei Meningitis epidemica.

Eine grundsätzliche Änderung in unseren Vorstellungen über die Ätiologie des fieberhaften Herpes ist erst in allerletzter Zeit eingetreten durch den von Grüter geführten Nachweis der Möglichkeit einer experimentellen Übertragung des Herpes corneae febrilis des Menschen auf die Kaninchencornea und durch den von Grüter angeregten Versuch Löwensteins, den Herpes febrilis der Haut des Menschen auf die Kaninchenhornhaut zu übertragen. Wie weit die Arbeiten dieser Autoren weitere Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis veranlaßt haben, soll im entsprechenden Abschnitt vorliegender Abhandlung ausgeführt werden. Zur Zeit, als ich meine Untersuchungen, die ich

[1]) Nach du Castel wurde diese Ansicht schon 1694 von Morton in seinem „Tractatus de fibribus inflammatoriis universalibus" vertreten, und ältere französische Autoren betrachten die Febris herpetica als eine Art Eruptionsfieber mit Ausscheidung der Krankheitsprodukte auf Haut, Tonsillen und Lungen.



im folgenden mitteile, begonnen hatte, lagen erst die Arbeiten Grüters und Löwensteins über Herpes febrilis vor; betreffs der beiden anderen, den Dermatologen besonders interessierenden Krankheiten der Herpesgruppe — Herpes zoster und Herpes genitalis — waren aber noch von keiner Seite Mitteilungen über positive Befunde erschienen. Meine Untersuchungen bezweckten ein eingehendes mikroskopisches und experimentelles Studium der Krankheiten der Herpesgruppe; sie haben zu einer Reihe positiver Befunde geführt, die im Rahmen der Lehre von den Chlamydozoen und Strongyloplasmen sowie der von mir vor vielen Jahren aufgestellten Theorie des Dermotropismus in der Genese einer Reihe infektiöser Dermatosen geeignet sein dürften zur Aufklärung der Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe beizutragen. Soweit die bisherigen Untersuchungen zu einem vorläufigen Abschluß gebracht werden konnten, sind sie Gegenstand vorliegenden Berichtes; ich behalte mir die weitere Bearbeitung der angeschnittenen Fragen vor, da von ihrem Studium noch zahlreiche weitere Aufschlüsse zu erwarten sind. Ein Teil der Untersuchungsergebnisse wurde in zwei Vorträgen in der „Wiener dermatologischen Gesellschaft" im Juni und November 1920 mitgeteilt; diese Veröffentlichungen (siehe Literaturverzeichnis) habe ich auch zur Abfassung vorliegender Arbeit herangezogen.

Die Frage der Pathogenese der Krankheiten der Herpesgruppe erscheint hier nicht berührt. Es wird daher auch die Frage des sog. „symptomatischen" Herpes zoster und der bisher ähnlich gedeuteten klinischen Formen des Herpes febrilis einer neuerlichen kritischen Durcharbeitung unterzogen werden müssen.

B.

Kurze Schilderung der Lehre von den „Einschlußkrankheiten" der Haut.

Bei dem geringen Interesse, das bisher ätiologischen Untersuchungen in der Dermatologie entgegengebracht wurde, haben die Ergebnisse der Erforschung der durch Chlamydozoen und Strongyloplasmen hervorgerufenen „Einschlußkrankheiten" fast keine Beachtung gefunden. Da ich jedoch in vorliegender Arbeit zu wiederholten Malen gezwungen sein werde, auf Befunde bei „Einschlußkrankheiten" zu verweisen oder sie als Vergleichsobjekte heranzuziehen, ist es notwendig, an dieser Stelle in größter Kürze die Lehre von den Chlamydozoen und Strongyloplasmen, wie sie namentlich von v. Prowazek und mir vertreten wird, soweit sie für die Dermatologie Geltung besitzt, zu skizzieren. Bezüglich näherer Einzelheiten sei auf die Originalarbeiten in Prowazeks Handbuch der pathogenen Protozoen, ferner auf meine zahlreichen in den letzten Jahren veröffentlichten Mitteilungen über Chlamy-



dozoa-Strongyloplasmen (siehe Literaturverzeichnis) und schließlich auch auf das kurze im „Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten" gegebene Übersichtsreferat über diese Frage verwiesen.

Als „Einschlußkrankheiten" der Haut fasse ich eine größere Reihe infektiöser Hautkrankheiten bzw. mit charakteristischen Hautveränderungen einhergehender Allgemeininfektionen des Organismus zusammen, bei denen es im Hautepithel, zum Teil auch im Corium, zur gesetzmäßigen Ausbildung intracellulär gelegener, morphologisch, färberisch und strukturell wohl charakterisierter und leicht nachweisbarer Gebilde, der sog. „Zelleinschlüsse" kommt. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen rechne ich zu den „Einschlußkrankheiten" der Haut: die Vaccine und Variola, die Geflügelpocke, Schafpocke, Varicellen, Scharlach, das Molluscum contagiosum, die Paravaccine, die Verruga peruviana, ferner Herpes zoster, Herpes genitalis und Herpes febrilis; wahrscheinlich dürften hierher noch eine Reihe infektiöser Dermatosen mit bisher unerforschter Ätiologie, wie z. B. die Warzen, das spitze Condylom und möglicherweise die Maul- und Klauenseuche gehören.

Während die Zelleinschlüsse von älteren Autoren mit Vorliebe als Parasiten, und zwar als Protozoen, Blastomyceten usw. gedeutet wurden, müssen wir heute auf Grund genauerer Untersuchungen diese Gebilde als autochthone Bestandteile der erkrankten Zellen ansprechen. Wir deuten sie daher nicht als Lebewesen (Parasiten), sondern als Abwehr- und Reaktionsprodukte der Zellen auf das in ihnen parasitierende Virus. Gegen die parasitäre Theorie der „Zelleinschlüsse" spricht zunächst die gewichtige Tatsache, daß an ihnen keinerlei Lebensäußerung (Vermehrung, Wachstum, Beweglichkeit usw.) wahrzunehmen ist. Als daher durch die Ergebnisse der Filtrationsversuche durch bakteriendichte Filter (Negri, Juliusberg, Borrel usw.) das Virus des Molluscum contagiosum, der Vaccine, der Geflügelpocke usw. auch im zellfreien Filtrat nachgewiesen werden konnte, das Mikroskop jedoch jeden Aufschluß über die Morphologie dieser Erreger versagte, entschied man sich für die Annahme mikroskopisch unsichtbarer, filtrierbarer Infektionserreger. Durch die Untersuchungen von Borrel, v. Prowazek, Lipschütz, Volpino, Paschen u. a. ist aber später gezeigt worden, daß filtrierbare Infektionserreger sich nicht stets dem mikroskopischen Nachweis entziehen müssen, und durch eingehende Zellstudien, wie sie namentlich von v. Prowazek, Lipschütz, da Rocha-Lima u. a. ausgeführt worden sind, ist es gelungen, Einblick in den Bau der „Zelleinschlüsse" zu nehmen und zu bestimmten Anschauungen über die Entstehung dieser früher vielfach rätselhaft erschienenen Gebilde zu gelangen.

1907 hatte v. Prowazek auf Grund seiner Trachomstudien den



Chlamydozoenbegriff aufgestellt. Nach dieser Lehre sind die „Zelleinschlüsse" Reaktionsprodukte der vom Virus befallenen Zellen; diese neugebildeten Zellsubstanzen stellen zusammen mit dem Virus, das sie mantelartig umhüllen (χλαμὺς = die Hülle), die „Zelleinschlüsse" dar. Letztere zeigen bei den einzelnen Infektionskrankheiten ein verschiedenartiges Verhalten in morphologischer, färberischer, chemischer, struktureller und zelltopographischer Hinsicht und besitzen daher ein für die betreffende Krankheit charakteristisches und unter Umständen auch diagnostisch verwertbares Gepräge. Die „Zelleinschlüsse" als solche dürfen daher, wie ich nochmals betonen möchte, weder als Lebewesen noch als Erreger der betreffenden Krankheiten angesprochen werden; als solche kommen vielmehr die von mir 1908 beschriebenen Strongyloplasmen (στρογγυλος = rund) oder die „Elementarkörperchen" in Betracht, die sich in größter Menge am Aufbau der „Zelleinschlüsse" beteiligen. Nach den Anschauungen von v. Prowazek, Lipschütz, da Rocha-Lima, Volpino, Paschen u. a. stellen die Strongyloplasmen auf niedrigster Entwicklungsstufe befindliche Mikroben dar, die sich durch rundliche Form, schwere Färbbarkeit und außerordentlich geringe Durchmesser auszeichnen und in enormen Mengen das erkrankte Gewebe durchsetzen.

Je nach dem Sitz der „Zelleinschlüsse" und nach ihrem Verhalten zu den Zellbestandteilen habe ich in einer früheren Arbeit eine Einteilung der Chlamydozoa-Strongyloplasmen vorgenommen und drei Gruppen unterschieden:

1. Die Zytooikongruppe, die durch Ausbildung der „Zelleinschlüsse" im Zellprotoplasma ausgezeichnet ist; sie umfaßt das Molluscum contagiosum, die Geflügelpocke, die Schafpocke, das Trachom usw.

2. Die Karyooikongruppe, bei der die Ausbildung der „Zelleinschlüsse" im Kern erfolgt. Hierher würden neben einigen tierischen Chlamydozoonosen die Erreger der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis) und möglicherweise das Virus der Warzen und des spitzen Condyloms gehören, und

3. die Zytokaryooikongruppe, gekennzeichnet durch Auftreten der „Zelleinschlüsse" im Plasma und im Kern: Variola und Paravaccine.

Alle bisher erwähnten Einschlußkörper habe ich als „Einschlüsse 1. Ordnung" zusammengefaßt und ihnen eine Reihe von Gebilden gegenübergestellt, die sich von ihnen morphologisch, färberisch und genetisch unterscheiden und Kernsubstanzen entsprechen, die höchstwahrscheinlich infolge einer Störung der Kernplasmarelation (Hertwig) oder der Relation Nucleus-Nucleolus ins Plasma ausgestoßen werden. Diese Gebilde bezeichne ich als „Einschlüsse 2. Ordnung"



und rechne hierher die plastinartigen Gebilde beim Molluscum contagiosum und die sog. „Bendaschen Körperchen" bei der Geflügelpocke. v. Prowazek hat sie treffend als „cytologische Signale" bezeichnet, da ihr Auftreten auf die durch die stattgefundene Zellinfektion ausgelöste Störung des Zellebens hinweist.

Diese kurze Übersicht über den jetzigen Stand der Frage der ätiologischen Erforschung der Chlamydozoen-Strongyloplasmen dürfte genügen, um auch der Materie ferner Stehenden die in vorliegender Arbeit über die Ätiologie der Herpesgruppe gemachten Auseinandersetzungen sowie die gebrauchten Hinweise auf benachbarte Arbeitsgebiete verständlich zu machen.

Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes zoster.

Bei meinen Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes zoster bin ich von der Anschauung ausgegangen, daß das hypothetische Zostervirus zunächst weder im Blut noch in der Lumbalflüssigkeit, sondern wie dies schon von Unna angedeutet wird, in der spezifisch erkrankten Haut bzw. in den krankhaft veränderten Stachelzellen zu vermuten sei. Somit ergab sich die Notwendigkeit einer eingehenden Untersuchung der Hautefflorescenzen des Herpes zoster. Derlei Untersuchungen liegen in der Literatur von Unna und Kopytowski vor; sie haben aber keinerlei ätiologische Anhaltspunkte geliefert, wenn auch beide Autoren Zellveränderungen hervorheben. Der Grund für die bisherigen negativen Untersuchungsergebnisse mag zum Teil auch in der nicht nach cytologischen Grundsätzen durchgeführten Behandlung der Zosterefflorescenzen (native Untersuchung, Fixation und Färbung) gelegen sein.

In sämtlichen bisher untersuchten Fällen von idiopathischem Herpes zoster — sog. symptomatische Zosteren hatte ich keine Gelegenheit zu untersuchen — wurde übereinstimmend ein mikroskopischer Befund erhoben, der im wesentlichen auf der Ausbildung von vorzugsweise in den Kernen der Stachelzellen lokalisierten Gebilden beruht, die ich, aus später zu erwähnenden Gründen, als „Zosterkörperchen" (abgekürzt „Zk.") bezeichnet habe. Ich möchte daher zunächst diese bisher unbeachtet gebliebenen Gebilde näher schildern.

Was die Technik der Untersuchung der „Zk." betrifft, so bereitet — bei einiger Übung — ihr Nachweis im nativen Präparat keinerlei Schwierigkeit. Man kappt mit einer kleinen krummen Schere ein Stückchen der Blasendecke einer möglichst jungen Efflorescenz ab, breitet es auf dem Objektträger — mit der Hornschicht nach unten — der Fläche nach aus und schließt entweder im serösen Blaseninhalt selbst oder — nach P. Rusch — in 40 proz. Kalilauge ein. Oder man fertigt



mit feinen Präpariernadeln Zupfpräparate der excidierten Epitheldecke an und schließt in gleicher Weise ein. Mit schwachen Trockenlinsen werden zunächst Stachelzellen eingestellt und die weitere Untersuchung mit einer starken Trockenlinse oder mit Immersion vorgenommen. Man findet dann die in den Kernen gelegenen „Zk.“ als mattgrauweiße, deutlich begrenzte Gebilde, die durch einen schmalen hellen Raum von der Kernmembran getrennt sind. Auch in den ballonierten Epithelien sind die „Kerneinschlüsse“ leicht nachzuweisen.

Für die intravitale Färbung der Gebilde setzt man dem Materiale einen Tropfen wässeriger Methylenblau- oder Gentianaviolettlösung zu, bedeckt mit dem Deckgläschen und geht im übrigen ähnlich wie bei der nativen Untersuchung vor.

In einigen Fällen wurde auch der Blaseninhalt mit sterilen Capillarpipetten entnommen und sowohl nativ bei Dunkelfeldbeleuchtung als auch in gefärbten Ausstrichpräparaten untersucht. Irgendwelche einwandfreie Ergebnisse wurden dabei nicht gewonnen. Im Dunkelfeld beobachtete ich zahlreiche rein weiße, nicht glitzernde, rundliche Körperchen, denen eine spezifische Bedeutung zunächst nicht beigelegt werden kann, zumal es nicht gelungen ist, ihre Beziehungen zu den „Kerneinschlüssen“ nachzuweisen. Die in Eisessigformalin fixierten und nach Löfflers Geißelfärbungsmethode dargestellten Präparate ergaben kein einwandfreies Bild der kleinen, im Dunkelfeld beobachteten Körperchen, die weder die intensive Färbbarkeit noch die scharfe Konturierung zeigten, die wir als Merkmale der Strongyloplasmen des Molluscum, der Variola, der Paravaccine usw. seit Jahren kennen.

Für ein genaueres Studium der „Zk.“ empfiehlt es sich, um den Situs des Gewebes zu erhalten, die Untersuchung im histologischen Schnitt vorzunehmen, zu welchem Zweck kleine Gruppen junger Bläscheneffloreszenzen, von einem Stückchen normaler Haut begrenzt, unter Chloräthylanästhesie, excidiert wurden. Die Angaben dieser Arbeit beziehen sich, sofern nichts anderes bemerkt wird, auf Befunde im Schnitt.

Von den Hauteffloreszenzen des Zoster abgesehen, hatte ich bisher keine Gelegenheit, weiteres Material vom Menschen zu untersuchen. In Betracht kommen in allererster Reihe die bekanntlich regelmäßig anschwellenden regionären Lymphdrüsen. Ihre Untersuchung wäre sowohl in cytologischer Hinsicht in der Richtung des Nachweises der „Zosterkörperchen“, als auch experimentell durch Hornhautimpfung des Kaninchens vorzunehmen.

Des weiteren wäre in zukünftigen Untersuchungen nach beiden oben angedeuteten Richtungen auch das Studium des Nervensystems, namentlich der Ganglien bei geeigneten, möglichst früh zur Obduktion gelangenden Fällen aufzunehmen.

Der Zeitpunkt der Untersuchung, daher das Stadium der Hauteffloreszenzen, ist für den Nachweis der „Zk.“ von größter Wichtig-



keit. Während in jungen, wenige Tage bestehenden, einen serösen Inhalt aufweisenden Bläschenefflorescenzen des Zoster die Zelleinschlüsse sehr zahlreich sind und ihr Nachweis keinerlei Schwierigkeiten unterliegt, sind sie in älteren Stadien, wegen der bereits stark ausgeprägten Zellnekrose und der mächtigen Leukocyteninfiltration der Stachelschicht, nur vereinzelt oder auch gar nicht zu finden. Ich habe schon in der vorläufigen Mitteilung darauf hingewiesen, daß hier die Verhältnisse ähnlich wie bei der Variola liegen, bei der in der zweiten Krankheitswoche wegen der starken Eiterung der Nachweis der Guarnierischen Körper ebenfalls mißlingt.

Bei der Untersuchung der Zosterefflorescenzen habe ich auf Methoden Gewicht gelegt, die einen genauen Einblick in das cytologische Verhalten der Stachelzellen erlauben. Diesbezüglich haben sich Fixation in Sublimatalkohol nach Schaudinn und exakt durchgeführte Giemsafärbung besonders bewährt. Gute Resultate liefert auch die Fixation im Carnoyschem Gemisch, während nach Alkoholfixation die Bilder weniger deutlich sind und Formalinfixation in der Regel unbrauchbar ist. Einwandfreie Darstellung der Zelleinschlüsse gelingt auch bei der Doppelfärbung mit Hämalaun-Eosin, ferner bei Färbung nach Pappenheim sowie nach Heidenhain; letztere Methode dient hauptsächlich dazu, feinere Einzelheiten im Bau der Einschlüsse nachzuweisen. Die Giemsafärbung wird in gleicher Weise, wie ich sie beim Studium der Molluscum-Strongyloplasmen (dieses Archiv 1911) angegeben habe, angewendet.

Die Zahl der von mir untersuchten Fälle beträgt 10, von denen 7 eingehend histologisch verarbeitet wurden. Der Lokalisation nach handelt es sich um 3 Fälle von Herpes zoster cervicalis, 1 Fall von Zoster brachialis et generalisatus (hier wurde eine „vésicule aberrante“ untersucht), 5 Fälle von Herpes zoster thoracalis und 1 isolierten Herd, in der Glutäalgegend.

In den zur Untersuchung herangezogenen jungen Zosterbläschen zeigen die Stachelzellen ausgesprochene degenerative Veränderungen. Infolge des starken Ödems sind die Zellen vergrößert, länglich oder elliptisch gestaltet oder nach Verlust des Stachelpanzers und Loslösung aus dem Zellverband, kugelig abgerundet. Auch die Kerne zeigen morphologische Veränderungen und sind infolge der hydropischen Degeneration ganz hell. Wir unterscheiden am Kern: 1. Die gut gefärbte, in der Regel etwas hyperchromatische, meist auch etwas verdickte und hier und da deformierte, zerknittert aussehende Kernmembran; 2. die Nucleolen, die zwar erhalten, aber verkümmert und an die Peripherie verlagert, häufig sogar der Kernmembran angeschmiegt erscheinen; 3. das Chromatingerüst, das aber fast ganz verschwunden ist. In den derart veränderten Kernen finden wir mit



großer Regelmäßigkeit die „Zosterkörperchen" in Form kompakter, rundlicher oder ovaler oder selbst leicht unregelmäßig konturierter, jedoch stets scharf begrenzter Gebilde, die sich durch ihre intensive Färbung sehr leicht in den Schnitten nachweisen lassen. Ihre Größe wechselt von ganz kleinen etwa 2 μ großen, bis zu solchen, die mehr oder weniger oder nahezu ganz den Kern ausfüllen, also bis zur Kernmembran reichen, bzw. zwischen letzterer und der Peripherie des Einschlußgebildes noch eine schmale helle ungefärbte Zone erkennen lassen. Kleinere Exemplare liegen auf ganz hellem Grund und heben sich daher scharf ab. In der Regel beherbergt der Kern nur ein „Zk."; manchmal

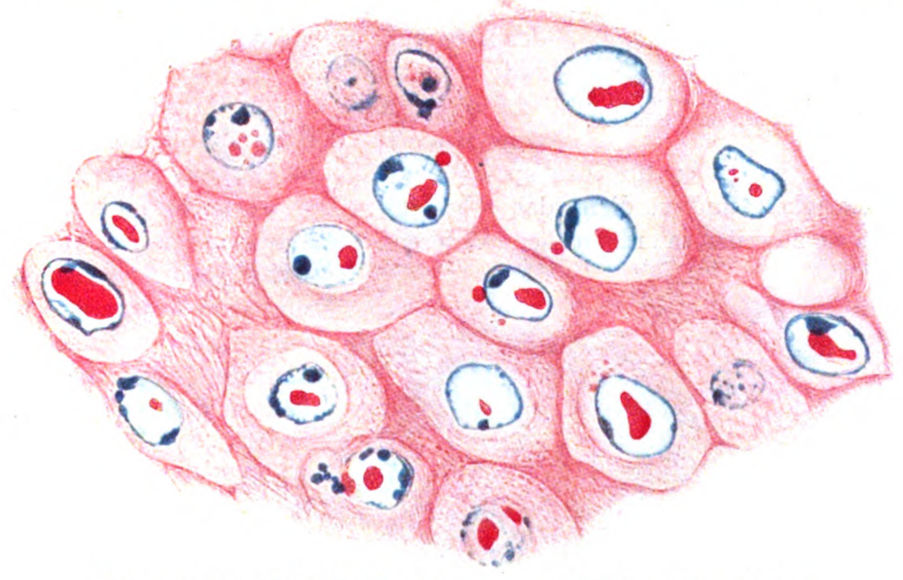


Abb. 1. Sublimatalkoholfixation, Giemsafärbung. Zeiß' Immersion, Okular 4.

finden sich zwei bis drei kleinere nebeneinander und hier und da hatte ich den Eindruck, daß das „Zk." aus der Verschmelzung zahlreicher kleiner, locker aneinanderliegender Anteile hervorgegangen sei. Die wechselnde Form der „Zk." weist auf plastische Beschaffenheit namentlich in jungen Stadien der Bläscheneffloreszenzen hin, da sie sich häufig weitgehend der Zell- bzw. Kernform anpassen und daher auch in seitlich zusammengedrückten Zellen bzw. Kernen Wurst- oder Zigarrenform zeigen (Abb. 1).

Die „Zk." findet man bereits in der Basalzellenschicht ausgebildet, nach oben zu können sie fast jeden Zellkern befallen. In tieferen Zelllagen nur einen Teil des Kernraumes ausfüllend, nehmen sie nach oben meist an Umfang zu und füllen z. B. in der schmalen Epitheldecke des Zosterbläschens den Kern nahezu vollständig aus. Infolge der Störung des gegenseitigen mechanischen Verhaltens zwischen der früher



prall gespannten Kernmembran und dem heranwachsenden „Zk." sowie der gleichzeitig einhergehenden hydropischen Kerndegeneration kommt es häufig zu einer unter verschiedenen Bildern sich darstellenden Zerknitterung der Kernmembran.

Die „Zk." sind in der Regel kleiner als die Einschlußgebilde bei Molluscum, Geflügelpocke und Paravaccine; dies hängt zweifellos auch mit ihrer Lage im Kern zusammen, wobei ihr Durchmesser den des Kernes nicht überschreiten kann.

Abb. 2. Sublimatalkoholfixation, Färbung nach Heidenhain. Zeiß' 1/12 Immersion. Okular 8.

In den beim Zoster regelmäßig sich vorfindenden mehrkernigen Epithelzellen (siehe den Abschnitt über „Ballonierende Degeneration") sind „Zk." stets nachzuweisen.

Machen die „Zk." in ihrer überwiegenden Mehrheit den Eindruck kompakter Körper, so ist es für ihre später zu gebende Deutung von großer Wichtigkeit und verdient daher besonders hervorgehoben zu werden, daß sie zuweilen in entsprechend differenzierten Heidenhain-Präparaten zarter gebaut erschienen und eine Zusammensetzung aus zahlreichen kleinsten Körperchen erkennen ließen (Abb. 2).



Abb. 3. Carnoyfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' 1/12 Immersion. Okular 4.

Während bisher ausschließlich von den in den Kernen der Stachelzellen ganz junger Efflorescenzen nachgewiesenen „Zk." die Rede gewesen ist, möchte ich jetzt auf die spärlichen im Protoplasma der Zellen aufgefundenen kleineren, im übrigen den Kerneinschlußgebilden ganz ähnlich sehenden Gebilde hinweisen, die nur in ganz jungen Bläschen angetroffen werden. Sie liegen meist in geringer Entfernung von der Kernmembran. Für die Annahme eines etwaigen Übertrittes oder einer Ausstoßung von Kerneinschlüssen ins Protoplasma der Stachelzellen liefern meine Präparate keinerlei Anhaltspunkte (Abb. 1).

Bei den zahlreichen, von mir in den letzten Jahren studierten „Einschlußkrankheiten" der Haut (Molluscum, Geflügelpocke, Vaccine-Variola, Paravaccine) wurden die Einschlußgebilde ausschließlich im

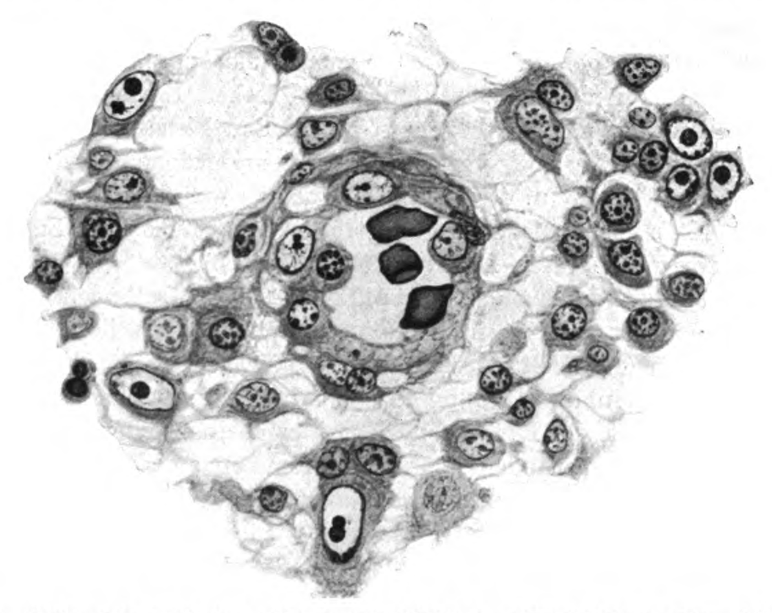


Abb. 4. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' 1/12 Immersion. Okular 4.

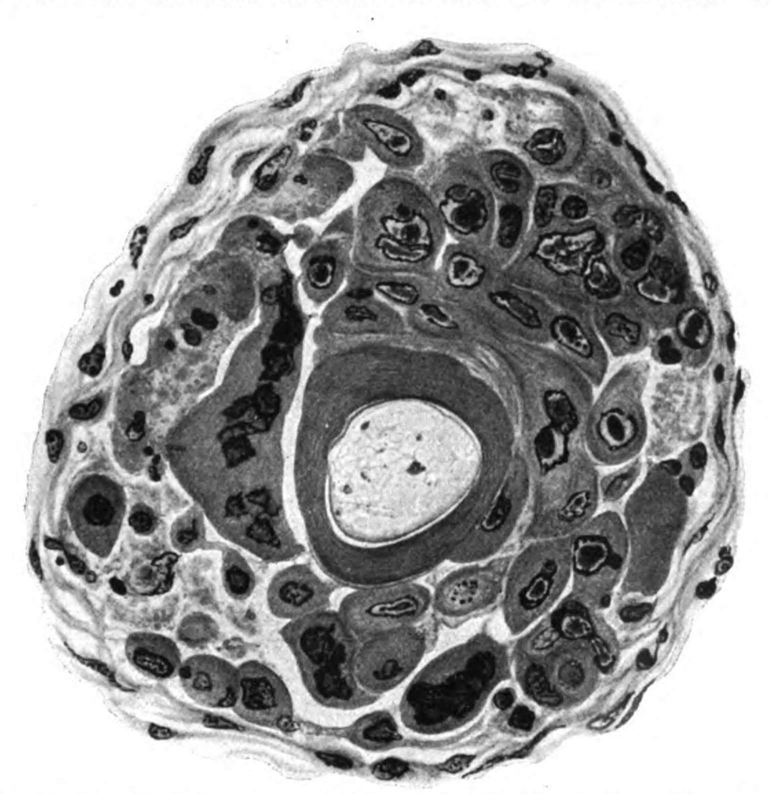


Abb. 5. Carnoyfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' 1/12 homog. Immersion. Okular 4.

erkrankten Epithel und nie im Corium nachgewiesen. Beim Zoster finde ich Einschlußgebilde auch im Corium, wo sie, spärlicher und kleiner als im Epithel, in den geschwellten, hydropischen Kernen der Bindegewebszellen und der Perithelien, sowie in den Kernen der im perivasculären Infiltrat sich vorfindenden mehrkernigen Bindegewebszellen liegen (Abb. 3 u. 4). Einmal habe ich ein derartiges Gebilde auch im Kern einer Mastzelle angetroffen und in einem Fall sehr reichlich im gewucherten Follikelepithel (Abb. 5).

In färberischer Hinsicht sei erwähnt, daß die „Zk." nach Giemsa hellrot, bei Hämalaun-Eosinfärbung tiefdunkelrot erscheinen; nach Pappenheim (Alkoholfixation) färben sie sich schwachblau bis grün und bei der Heidenhain-Färbung geben sie bei etwas stärkerer Differenzierung den schwarzen Farbenton ab und erscheinen hellgrau bis gelbgrau. Diese Färbemethoden reichen vollkommen aus, um mit Sicherheit die Trennung der Einschlüsse von den Nucleolen vorzunehmen, wovon noch weiter unten die Rede sein wird.

Um diese färberischen Unterschiede besser auszudrücken, führe ich sie nochmals tabellarisch an:

Färbung	Einschlüsse	Nucleolen
Giemsa	rot	dunkelblau
Hämalaun-Eosin . .	dunkelrot	blauschwarz
Heidenhain	gelbgrau	tief dunkelschwarz
Pappenheim	grün bis blau	rot

Aus dieser kurzen Skizzierung des färberischen Verhaltens der „Zk." geht hervor, daß sie amphophil sind, d. h. sie besitzen sowohl Affinität zu sauren als auch zu basischen Farbstoffen und sie verhalten sich daher tinktoriell in ganz gleicher Weise wie zahlreiche andere Zelleinschlüsse, z. B. beim Molluscum contagiosum, bei der Variola, Geflügelpocke und Paravaccine.

Die bisher angeführten Momente: die große Zahl der „Zk." und ihre innigen Beziehungen zu den Zellkernen, ihr charakteristisches morphologisches und färberisches Verhalten sprechen zweifellos für die Gesetzmäßigkeit des Vorganges. Hier sei auch bemerkt, daß entsprechend der zuerst von Kopytowski, später von Hoffmann und Friboes gemachten Beobachtung keilförmiger Herde, die die „Zk." beherbergenden Stachelzellen sich in meinen Präparaten ziemlich scharf von der gesunden Stachelschicht abgrenzen; man gewinnt den Eindruck, daß sich der spezifische Prozeß auf scharf umschriebene Anteile des Epithels beschränkt.

Bevor ich zur Deutung der bisher geschilderten Befunde übergehe, erscheint es mir notwendig, infolge der regelmäßigen Lokalisation der



„Zk." in den Zellkernen, die Frage ihrer Beziehungen zu den Nucleolen zu erörtern. Meines Erachtens ist hier die Entscheidung unschwer zu treffen, da bei entsprechender Fixation und Färbung ungemein scharfe Bilder gewonnen werden, die dem histologisch Geschulten die Unterschiede zwischen „Zk." und Nucleolen gewissermaßen ad oculos demonstrieren (Abb. 1). Beide Gebilde liegen zwar innerhalb des Kernes nebeneinander, sie sind jedoch voneinander durch Form und Größe und durch ihr geradezu entgegengesetztes Verhalten zu Farbstoffen gekennzeichnet und schließlich auch durch den Umstand, daß, wie ich bereits hervorgehoben habe, es bei den „Zk." bei entsprechender Vorbehandlung oft gelingt, einen granulären Bau der Gebilde festzustellen (Abb. 2).

Was das tinktoriell verschiedene Verhalten der „Zk." und der Nucleolen betrifft, so verweise ich auf das oben Gesagte (siehe auch Tabelle). Die Annahme, es handle sich bei den „Zk." etwa um hypertrophische Nucleolen, muß daher abgelehnt werden. Die Frage der nucleolären Genese der Zelleinschlüsse ist schon zu wiederholten Malen in der Literatur diskutiert worden (bei der Vaccine usw.), von Autoren, die über umfassende Untersuchungsergebnisse verfügen, aber stets abgelehnt worden; ich muß es mir aber, um vom Thema nicht abzuweichen, versagen diese Frage in ihrer allgemeinen Bedeutung zu besprechen.

Beim Zoster habe ich bereits erwähnt, daß die Nucleolen in der Regel verkümmern und an die Kernperipherie verlagert werden, wo sie oft der Kernmembran anhaften oder selbst teilweise über die Kernmembran hinauszuragen scheinen. Eine Ausstoßung der Nucleolen ins Plasma findet aber nicht statt (Abb. 1); ob ein Übertreten von Nucleolen ins Plasma überhaupt ein häufiger Vorgang ist, wird von einem so scharfen Beobachter wie M. Heidenhain im allgemeinen bestritten. Das in der Literatur angeführte Beispiel der Ausstoßung von Nucleolarsubstanzen ins Protoplasma bei den Hautdrüsenzellen von Piscicola ist eben als Ausnahme zu deuten, die die allgemeine Regel geradezu bestätigt.

Wenn ich mich nun der Deutung der „Zk." zuwende und ihre Ableitung von Nucleolen nach den bisher gemachten Ausführungen wohl als erledigt betrachten kann, so kommen noch folgende Möglichkeiten in Betracht, die mir auch von verschiedener Seite nahegelegt wurden: 1. Kernveränderungen degenerativer Natur; 2. ihre Deutung im Sinne der Chromatolyse (Flemming, Heidenhain) und schließlich 3. die von mir von Anfang an vertretene Deutung der Gebilde im Sinne der Chlamydozoenlehre. Es sollen diese drei Möglichkeiten in aller Kürze erörtert werden. Die Ansicht, als wären die „Zk." auf Degeneration der Kerne schlechtweg zurückzuführen, stellt eigentlich eine Verlegenheitsäußerung dar, denn in welche Gruppe der uns bekannten

Degenerationen sollen wir sie einreihen? Gebilde, an denen wir des öfteren einen Bau nachweisen können und deren charakteristische Form und Lagerungsverhältnisse schon bei oberflächlicher Betrachtung der Präparate auffallen, gehören nicht in die Gruppe der banalen degenerativen Zellveränderungen.

Aber auch im Sinne der Chromatolyse, die nach Heidenhain, ohne Rücksicht auf das kernmorphologische Bild, eine spezifische konstante Farbenreaktion des Kernes darstellt, kann man die „Zk." unmöglich deuten. Hingegen erscheint es mir außerordentlich naheliegend, die „Zk." im Sinne der Chlamydozoenlehre zu deuten, das heißt sie als spezifische Reaktionsprodukte der Zellen (hauptsächlich der Kerne) auf das in ihnen parasitierende lebende Virus aufzufassen. Für diese Ansicht lassen sich zusammenfassend folgende Momente anführen, die nicht so sehr jedes für sich, als vielmehr in ihrer Zusammengehörigkeit, nach dem heutigen Stand des Wissens, mir am ehesten beweisend erscheinen:

1. Die bei vergleichenden Untersuchungen nachweisbaren morphologischen und färberischen Ähnlichkeiten der „Zk." mit bereits bekannten Zelleinschlüssen bei Variola und Paravaccine, bei denen die Gebilde zum Teil auch im Kern zu finden sind;

2. ihr gesetzmäßiges Auftreten in großer Zahl, in charakteristischer Form und in strenger Beschränkung auf das erkrankte Gebiet;

3. der bei bestimmter Vorbehandlung mögliche Nachweis des Aufbaues der „Zk." aus kleinsten in einer zarteren Grundsubstanz eingebetteten Körperchen;

4. als negatives Moment: die Unmöglichkeit, die „Zk." mit hypertrophischen Nucleolen oder mit aus der Pathologie bekannten degenerativen Zellveränderungen zu identifizieren und

5. als wichtiges positives Moment: die allerdings beschränkte Möglichkeit der experimentellen Erzeugung der „Zk." durch Überimpfung von Zostermaterial auf die Kaninchencornea, wobei wiederum die gleichen Zellbilder wie in der erkrankten menschlichen Haut auftreten.

Somit gelange ich zur Besprechung der experimentellen Übertragung des Zostervirus auf Versuchstiere. Systematische Untersuchungen über das Verhalten der Kaninchenhornhaut bei Impfung mit Material von Zosterefflorescenzen liegen bisher nicht vor; nur soweit als sich in der letzten Zeit das Interesse dem experimentellen Studium des Virus des fieberhaften Herpes zugewendet hat, wurden auch vereinzelte Impfungen mit Zosterbläscheninhalt ausgeführt (Baum, Kraupa, Salmann), die jedoch negativ ausgefallen sind.

Meine Untersuchungen betreffen 7 Fälle von Herpes zoster, über die ich die Protokolle im kurzen Auszug folgen lasse:



Fall I. Kl., 15. V. 1920. Drei Tage alter Herpes zoster thoracalis sinister. In den Schnitten einer excidierten Bläschengruppe wurde der typische Befund der „Zk." erhoben.

Mit in Capillarpipetten aufgefangenem Bläscheninhalt, sowie mit abgetragenen Bläschendecken werden die Hornhäute bei Kaninchen Nr. 5 nach vorausgegangener Anästhesierung mit 10proz. Cocainlösung durch Oberflächenritzung und Einreiben des Materiales geimpft.

Nach 4 Tagen sind an den Impfstellen sehr zarte lineäre Trübungen wahrzunehmen. Nach Entbluten des Tieres werden die Bulbi enucleiert und in Sublimatalkohol fixiert, wobei die Trübungen stärker hervortreten. Anfertigung einer Schnittserie. Entsprechend den Impfritzern zeigt das Hornhautepithel keine Wucherung, hingegen einzelne Riesenepithelzellen; unterhalb der Bowmanschen Membran finden sich daselbst gewucherte und geschwellte Bindegewebszellen (fixe Hornhautkörperchen), keine Leukocyten. Sowohl in den Kernen der Hornhautepithelien als auch der geschwellten Bindegewebszellen sind vereinzelte rundliche, scharf umschriebene und deutlich hervortretende „Einschlüsse" nachzuweisen.

Fall II. Am. 5. VI. 1920. Herpes zoster cervicalis sinister; mehrere Tage alt. Mikroskopisch nicht untersucht. Impfung von 2 Kaninchen nach der im ersten Fall angewandten Technik.

Nach 4 Tagen sind die Hornhäute des einen Tieres ohne Reaktion geblieben, das zweite zeigt eine intensive, umschriebene Keratitis unter dem Bilde eines leicht vorgewölbten, eitrig getrübten und daher weißlich erscheinenden Bläschens. Entbluten des Tieres und Enucleation des Bulbus. Histologisch starke Eiterzellenbildung, vorwiegend eosinophile Leukocyten. „Einschlüsse" konnten nicht aufgefunden werden.

Fall III. Ch. 28. VI. 1920. Herpes zoster cervicalis dexter; wenige Tage alter Fall. Die mikroskopische Untersuchung ergibt den typischen Befund. Geimpft wurden 2 Kaninchencorneae, ferner wird ein mit Herpesmaterial getränkter Seidenfaden durch die Nictitans gezogen und geknüpft.

30. VI. Die Bulbi des einen Tieres reaktionslos; das zweite Tier zeigt auf einer Cornea eine umschriebene, grauweißliche Keratitis. Nictitans mäßig ödematös. Die Keratitis klingt im Laufe der nächsten Tage ab.

Fall IV. Pol. 4. X. 1920. Herpes zoster thoracalis sinister; ganz junger Fall. Es werden reichlich Bläschendecken abgetragen und in entleertem Blaseninhalt im sterilen Mörser fein verrieben. Geimpft wurden Kaninchen 73 und 13, ferner Meerschweinchen 12 und 9.

6. X. Beide Meerschweinchen und Kaninchen 13 negativ; Kaninchen 73 linkerseits ohne Befund, rechterseits Conjunctivitis und deutlich ausgeprägtes, umschriebenes Corneainfiltrat.

7. X. Kaninchen 73 deutlich positiv, die anderen Tiere ohne Befund.

8. X. Kaninchen 73 wird durch Entbluten getötet, der Bulbus enucleiert und in Sublimatalkohol fixiert. Paraffineinbettung, Zerlegung der Blöcke in Serien. Mikroskopischer Befund: Äußerst zahlreiche „Einschlüsse" im Hornhautepithel.

Gleichzeitig mit der Impfung der Tiere werden 3 Versuchspersonen am rechten Oberarm mit dem Bläscheninhalt des Falles Pol. geimpft. Negatives Ergebnis.

Drei weitere Impfversuche mit Material von älteren Fällen von Herpes zoster (Herpes zoster thoracalis und Herpes zoster femoralis) auf sieben Kaninchen haben zu negativen Resultaten geführt.

Die Ergebnisse der bisher ausgeführten spärlichen Untersuchungen über das Verhalten der Kaninchencornea zur Impfung mit Material von Herpes zoster sind demnach folgende:



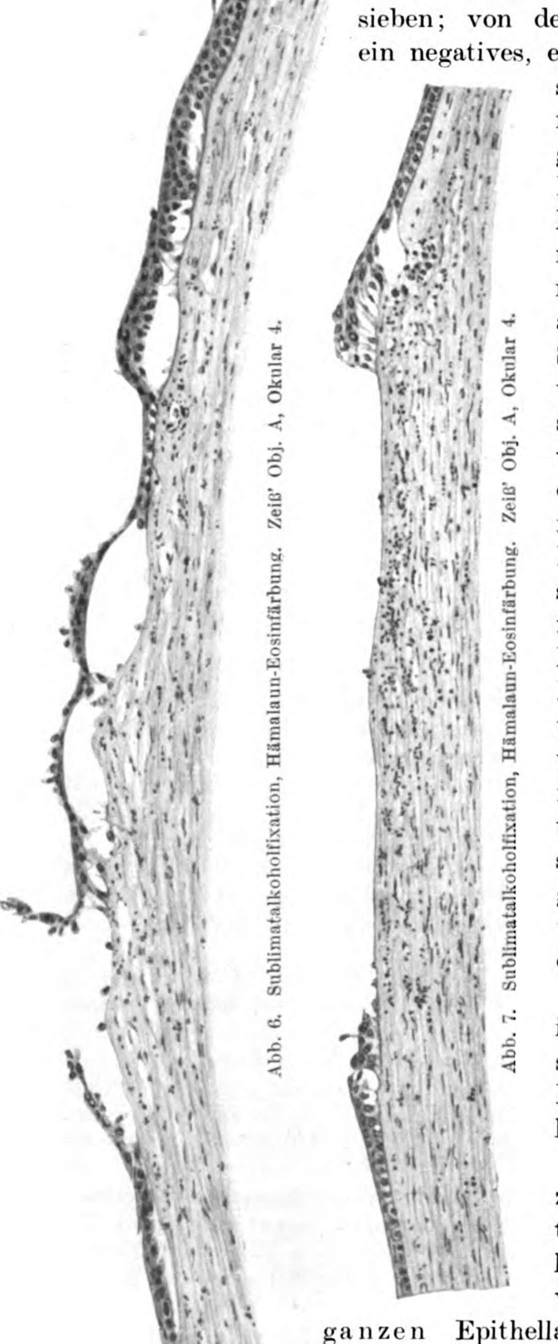


Abb. 6. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' Obj. A, Okular 4.

Abb. 7. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' Obj. A, Okular 4.

Die Zahl der untersuchten Fälle beträgt sieben; von den Impfversuchen zeigten drei ein negatives, einer ein in klinischer Hinsicht schwach positives und drei klinisch einwandfrei positive Ergebnisse. 24 Stunden nach der Impfung war in den positiven Fällen der Bulbus reaktionslos; nach 48 Stunden bestand geringgradige Conjunctivitis und an einer umschriebenen Stelle der Impflinie entwickelte sich eine ziemlich scharf abgegrenzte grauweißliche Keratitis, unter dem Bilde einer vorragenden rundlichen eitrig getrübten Bläschenefflorescenz, die, sich selbst überlassen, in den nächsten Tagen kein weiteres Fortschreiten, auch nicht nach Platzen der Bläschendecke zeigte, vielmehr rasch in Heilung überging. Im Falle I war die makroskopische Hornhautreaktion sehr gering in Form zarter, strichförmiger Trübungen ausgeprägt, die nach dem Verfahren von Paul, in Sublimatalkohol eingelegt, stärker hervortraten.

„Kerneinschlüsse" wurden im Falle II vermißt, im Falle I sehr spärlich, hingegen im Falle IV außerordentlich reichlich nachgewiesen.

Histologisch ist der Prozeß durch eine ödematöse Durchtränkung der Hornhautepithelien mit Lymphe gekennzeichnet, wobei es durch Abhebung des ganzen Epithellagers von der Bowmanschen Membran an umschriebenen Stellen zur Bildung miliarer Bläschen kommt (Abb. 6). In den Schnitten

findet sich die Bläschendecke erhalten oder es entstehen nach Platzen derselben Hornhauterosionen, die mäßige leukocytäre Infiltration aufweisen und an den Rändern von abgehobenen und oft überhängenden

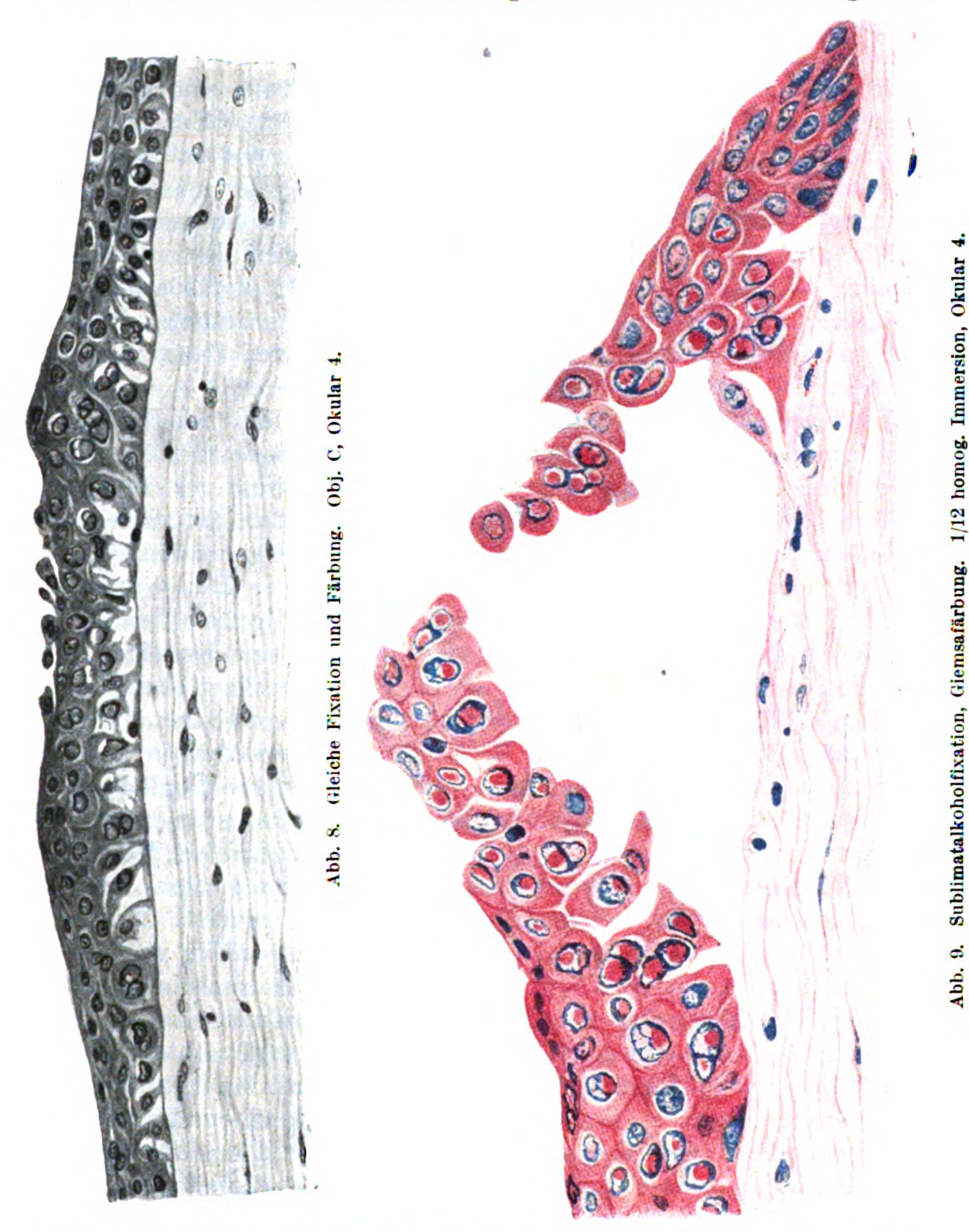


Abb. 8. Gleiche Fixation und Färbung. Obj. C, Okular 4.

Abb. 9. Sublimatalkoholfixation, Giemsafärbung. 1/12 homog. Immersion, Okular 4.

Resten der Bläschendecken begrenzt werden (Abb. 7). Bemerkenswerterweise fanden sich in den zahlreich untersuchten Schnitten des Falles IV nebeneinander verschiedene Entwicklungsstadien der einschluß-

führenden Keratitis deutlichst ausgeprägt, die auf zeitliche Differenzen in der Reaktion des Gewebes auf das eingeimpfte Zostermaterial schließen lassen könnten. Die „Einschlüsse“ fanden sich in enormen Mengen nur in den Kernen der Hornhautepithelien innerhalb der histologisch veränderten Anteile der Cornea vor und zeigten vollkommen morphologische und färberische Übereinstimmung mit den in menschlichen Hautefflorescenzen nachgewiesenen „Zosterkörperchen“ (Abb. 8 u. 9).

Im Falle I, in dem, wie bereits erwähnt, die klinische und histologische Gewebsreaktion sehr gering ausgebildet war, sind „Kerneinschlüsse“ in geringer Zahl, auf die Impfstellen beschränkt, beobachtet worden.

Die „ballonierende Degeneration“ der Epithelien kommt nach Impfung von Zostermaterial verhältnismäßig selten zur klassischen Ausbildung, während wir ihr, wie in einem weiteren Abschnitt der Arbeit gezeigt werden soll, nach Impfung mit Material von Genitalherpes ausnahmslos begegnen.

Im Vergleich mit der stürmischen Hornhautreaktion nach Impfung von Virus des Herpes febrilis oder des Herpes genitalis tritt die Reaktion bei Zosterimpfung makro- und mikroskopisch viel weniger deutlich hervor und zweifellos müssen diese Differenzen auf ungleiche Aviditäten der Erreger dieser drei Infektionskrankheiten zu den Hornhautepithelien des Kaninchens zurückgeführt werden. Der cytologische Befund der „Zk.“, den ich an zwei Fällen an der Kaninchenhornhaut erhob, kann jedoch, meines Erachtens, nur im Sinne einer gelungenen Virusübertragung gedeutet werden und besitzt, als erster dieser Art von Versuchen, grundsätzliche Bedeutung. Natürlich sind diese Versuche noch lange nicht abgeschlossen; die näheren Modalitäten für die Haftung des Virus wären noch genauer zu erforschen. Bisher hatte ich den Eindruck, daß es notwendig sei, um positive Resultate zu erzielen, Material ganz frischer Efflorescenzen zu verwenden und eine größere Anzahl von Tieren zu impfen, da nur ein Teil zu reagieren scheint. Weitere Untersuchungen werden auch lehren müssen, ob nicht vielleicht durch Benützung anderer Tierarten (an Stelle des, wie es scheint, wenig empfänglichen Kaninchens) und verschiedener Impfmethoden, z. B. durch direkte Impfung in den Ischiadicus oder ins Ganglion interspinale bzw. Rückenmark oder Gehirn die Ausbeute an positiven Ergebnissen sich zahlreicher gestalten wird als in den bisherigen, größtenteils orientierenden Versuchen. Ich bin auch zum Teil mit derlei Untersuchungen beschäftigt, die allerdings unter der Ungunst der jetzigen Zeitverhältnisse (Schwierigkeit der Erlangung zweckentsprechenden Tiermateriales) leiden und auch des Umstandes wegen, daß die in Frage stehende Affektion nur zeitweilig zur Beobachtung gelangt, nur langsam werden fortschreiten können.

Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes genitalis.

Im Anschluß an die bei der Untersuchung einer Reihe typischer Zosterfälle gewonnenen positiven Befunde war es naheliegend, mit derselben Arbeitsmethode und Technik auch die ätiologische Erforschung des Genitalherpes in Angriff zu nehmen. Nicht allein die in der Literatur über diese Frage bestehende Unklarheit mußte derlei Studien anregen, sondern des weiteren die Erwartung, bei den in nosologischer Hinsicht bestehenden verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Herpes zoster und Herpes genitalis, auch bei letzterem durch eine genaue cytologische Untersuchung der erkrankten Retezellen Aufschlüsse über das Wesen des Genitalherpes zu erlangen.

Schon aus den Untersuchungen von Unna und nachher von Kopytowski geht hervor, daß die Stachelzellen in besonderer Weise erkranken, und beide Autoren vermuten eine parasitäre Ätiologie des Genitalherpes, ohne allerdings bei ihren histologischen Untersuchungen zu einem diesbezüglich verwertbaren Befund gelangt zu sein. Unna weist bei der Schilderung der ballonierenden Degeneration der Stachelzellen des Genitalherpes auf Kernveränderungen hin, deren scharf charakterisierte Form, die ich hier besprechen werde, er jedoch unerwähnt läßt. Kopytowski, der einzige Autor, der sich, nach Unna, eingehend mit der Histologie des Genitalherpes beschäftigt hat, deutet die Kernveränderungen ausdrücklich als Degeneration. Er schreibt: „Das Chromatin der Kerne wird desorganisiert“ und was er darunter versteht, geht aus einer weiteren Äußerung (Fußnote) hervor: „Das Resultat dieser regressiven Metamorphose in den Kernen der Epithelzellen ist analog den von Janowski in den Eiterzellen des alten Eiters beschriebenen“ (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36.** 1895). Die Lektüre der Arbeit Janowskis ergibt aber nach gar keiner Richtung hin irgendwelche mit unseren Angaben vergleichbare Befunde. Auch die der Arbeit Kopytowskis beigegebenen Tafeln (namentlich Tafel 21) zeigen nichts, das mit meinen Befunden übereinstimmte. Die bisherigen Untersuchungen hatten demnach nicht vermocht, uns Aufschlüsse über die Geheimnisse der Zellvorgänge zu verschaffen; die Lehre von der Ätiologie des Genitalherpes blieb auch weiterhin mit einigen Schlagworten abgetan und aus den letzten Jahren fehlen überhaupt ätiologische Untersuchungen über Genitalherpes.

Bei meinen Untersuchungen bin ich zunächst von konstant nachweisbaren Veränderungen der Kerne der Stachelzellen ausgegangen, wobei die gleiche Technik der Fixation und Färbung wie im ersten Teil dieser Arbeit zur Anwendung gelangte. Die zur Untersuchung herangezogenen Efflorescenzen des Genitalherpes waren meist ein- bis zweimal stecknadelkopfgroß und möglichst jung (2—3 Tage alt); sie zeigten intakte



Blasendecke und serösen oder serös-eitrigen Inhalt. Ihr Sitz waren die großen Labien oder die Genitocruralfalte. Banale Keime (Staphylokokken und Stäbchen, wahrscheinlich Pseudodiphtheriebacillen), die in der Genitalgegend reichlich angetroffen werden, waren in einzelnen Fällen, oft in dichter Lagerung, von außen dem Stratum corneum aufgelagert und ließen sich färberisch leicht darstellen; wegen der intakten Blasendecke ist es jedoch in keinem der untersuchten Fälle zu ihrer Verschleppung ins Bläscheninnere gekommen, das sich vielmehr stets bakterienfrei erwies.

Bei eingehender Untersuchung ließen sich in sämtlichen Fällen von Genitalherpes unschwer folgende typische Veränderungen nachweisen (wobei von der Schilderung des histologischen Substrates des Genitalherpes Abstand genommen wird): die Stachelzellen hängen zum Teil noch zusammen, zum Teil sind sie infolge des starken Ödems aus dem Verband gelöst und erscheinen vergrößert, rundlich, länglich oder elliptisch; dazwischen begegnen wir sowohl einzelnen, als auch in Schwärmen angeordneten Leukocyten, die bekanntlich sehr frühzeitig die Stachelschicht überschwemmen. In den meisten der derart veränderten Stachelzellen — und zwar sowohl am Boden, als auch in den seitlichen Begrenzungen, nicht aber in der schmalen Decke der Bläschenefflorescenz — sind folgende cytologische Einzelheiten wahrzunehmen: Die Kernmembran ist deutlich erhalten, zeigt oft mäßige Hyperchromatose und ist mehr oder weniger deformiert, wie zerknittert; die Nucleolen sind stets verkümmert, meist der Kernwand angeschmiegt, nirgends finden sich ausgestoßene, bzw. im Protoplasma liegende Nucleolen; das Chromatingerüst der Kerne ist in der Regel zugrunde gegangen oder nur mehr in Resten zu sehen und der Kernraum erscheint hell, hydropisch. Innerhalb dieses Raumes finden wir kompakte, scharf begrenzte Gebilde, entweder kleinere, die bloß einen Teil des Kernraumes einnehmen, oder häufig größere, die diesen Raum nahezu ganz ausfüllen, so daß ihre Trennung von der Kernmembran Schwierigkeiten machen kann, wobei es aber doch vielfach gelingt eine schmale, helle Zone zwischen peripherer Begrenzung des Gebildes und Kernmembran wahrzunehmen (Abb. 10). Sie zeigen große Ähnlichkeit mit den „Zosterkörperchen" und weisen die gleichen tinktoriellen Merkmale auf, scheinen aber im Gegensatz zu den sehr plastischen „Zk." eine mehr starre Beschaffenheit zu besitzen. Diese in den Kernen der erkrankten Stachelzellen liegenden Gebilde, denen ich auf Grund der weiter unten folgenden Ausführungen die Bedeutung von „Kerneinschlüssen" beilege und sie als „β-Herpeskörperchen" oder kürzer als „β-Körperchen" bezeichne, erscheinen nicht immer homogen; es läßt sich zuweilen, namentlich bei entsprechender Differenzierung nach Heidenhainfärbung ein körniger Aufbau der „β-Körperchen" nachweisen, wobei man den Eindruck

gewinnt, daß die kleineren, das Gebilde zusammensetzenden Körperchen in einer Grundsubstanz von zarterem Bau eingebettet liegen.

Die Zahl der „β-Körperchen" ist in jungen Efflorescenzen beträchtlich; sie liegen auch in den Kernen der ballonierten Epithelien (siehe weiter unten über „ballonierende Degeneration") und ferner auch in den Kernen der isolierten Epithelzellen innerhalb des das Bläschenlumen erfüllenden serös-eitrigen Exsudates. Im Protoplasma der Stachelzellen gelangen diese Körper nicht zur Ausbildung. In den oberflächlichsten Schichten des Corium sind sie, meist in spärlicher Zahl, in den hellen ödematösen Kernen geschwellter Bindegewebszellen anzutreffen.

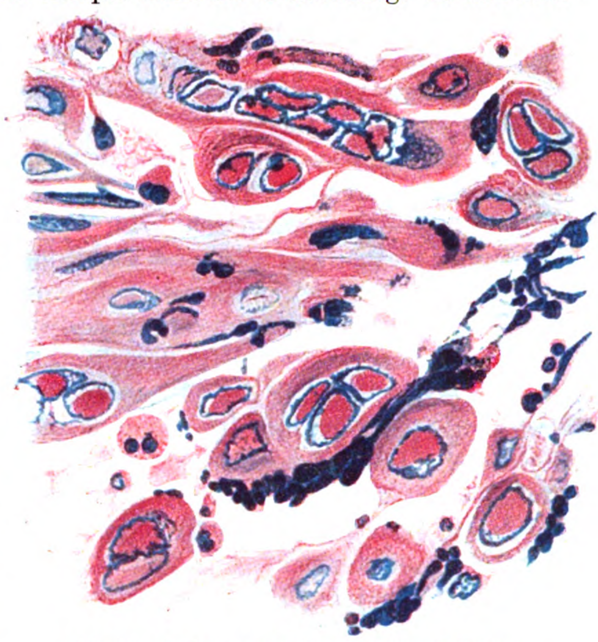


Abb. 10. Sublimatalkoholfixation, Giemsafärbung. Zeiß' 1/12 Immersion. Okular 4.

Ähnlich wie bei der Besprechung der „Zk." muß auch hier ganz besonders hervorgehoben werden, daß eine Verwechslung der „β-Körperchen" etwa mit hypertrophischen Nucleolen oder gar ihre Ableitung von solchen vollkommen ausgeschlossen ist. Die zwischen „Kerneinschlüssen" und Nucleolen leicht nachweisbaren morphologischen, färberischen, zelltopographischen und strukturellen Differenzen wurden bereits sehr eingehend bei der Beschreibung der „Zk." besprochen und, um Wiederholungen zu vermeiden, sei nachdrücklich auf die dort gemachten Auseinandersetzungen verwiesen[1]).

Ähnlich wie bei der Deutung der „Zk." entstand auch hier die Frage: „Haben wir in den ‚β-Körperchen' zwar in cytologischer Hinsicht nicht uninteressante Befunde zu betrachten, denen jedoch im übrigen keine

[1]) In meinen sämtlichen Untersuchungen über die Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis) habe ich Kerneinschlüsse beim Menschen und beim Kaninchen nur in Epithelien und Bindegewebszellen, nie in Leukocyten nachgewiesen. Wenn daher O. Sachs in einer kurzen Diskussionsbemerkung zu meinem Vortrag (November 1920) glaubt, „Einschlüsse" im Protoplasma von Leukocyten bei Herpes zoster beobachtet zu haben, so geht daraus hervor, daß er nicht das gesehen hat, was ich als charakteristisch für die Herpesgruppe beschrieben habe und ich lehne daher die Identifizierung der Befunde ab.

weitere ätiologische Bedeutung für den Genitalherpes zukommt, oder liegen hier Gebilde vor, die in ätiologischer Hinsicht besonderes Interesse verdienen, weil sie uns gestatten, Einblick in die Geheimnisse der Zellvorgänge zu nehmen und den Weg zu verfolgen, den das Virus des Genitalherpes einschlägt?“ Die „Zk.“ hatte ich im Sinne der Chlamydoroenlehre als „Kerneinschlüsse“ gedeutet und sie bereits genauer studierten Einschlußgebilden namentlich bei Variola (Bosc, Councilman, Magrath und Brinkerhoff) und Paravaccine (Lipschütz) an die Seite gestellt. Es war daher beim weiteren Studium der „β-Körperchen“ naheliegend, festzustellen ob es möglich ist, ihr Auftreten in gesetzmäßiger Weise in der mit Material von Genitalherpes zu impfenden Kaninchenhornhaut, die seit Gnarnieri das klassische Studienobjekt für Chlamydozoeneinschlüsse darstellt, zu verfolgen? Über die Impfbarkeit des Genitalherpes auf die Kaninchenhornhaut lag zur Zeit, als meine Untersuchungen schon im Gange waren, bloß eine kurze Mitteilung von Baum vor, der bei der Prüfung einer Reihe von Fällen von Herpes simplex auch zwei Fälle von Genitalherpes (Nr. 2 und Nr. 8 seiner Fälle) erwähnt, die er mit positivem Erfolg hatte übertragen können. In seiner kurzen Mitteilung legt Baum keinen Wert auf die experimentelle Trennung des Herpes genitalis vom Herpes febrilis, da er auch in seinen Schlußfolgerungen sämtliche untersuchten Fälle als „Herpes simplex“ zusammenfaßt und er trennt daher auch nicht die klinisch meist verschiedenartigen Bilder der in beiden Fällen (nach Impfung von Herpes febrilis oder genitalis) auftretenden Keratitiden. Histologische Untersuchungen fehlen beim genannten Autor gänzlich und daher auch jeder Hinweis auf etwaige cytologische Befunde. Es war aus allen diesen Gründen für meine Untersuchungen notwendig, von neuem die Frage der experimentellen Keratitis beim Kaninchen nach Impfung mit Material von Herpes genitalis aufzugreifen, wobei bezüglich der Technik der Impfung, Fixation, Einbettung und Färbung der Hornhaut in jeder Hinsicht auf das im ersten Abschnitt dieser Arbeit Gesagte verwiesen werden kann.

Im Gegensatz zu dem meist refraktären Verhalten der Kaninchenhornhaut bei Impfung mit Material von Herpes zoster habe ich keinen einzigen Mißerfolg bisher bei der Impfung mit Material von Genitalherpes — bis auf einen unsicheren Fall — gehabt; die Impfung geht demnach fast in 100% der Fälle an. Bisher habe ich in 9 Versuchen auf 15 Kaninchen geimpft. Die dabei wahrgenommenen klinischen Veränderungen müssen im ganzen als typisch bezeichnet werden, wobei gewi se Abweichungen vielleicht im verschiedenen Virulenzgrad des Impfstoffes ihre Erklärung finden könnten. 24 Stunden nach der Impfung erscheint die Cornea bei Betrachtung mit freiem Auge nahezu unverändert; das Auge ist nicht injiziert, Conjunctivitis ist in der Regel

nicht vorhanden und die Impfritzen machen bloß den Eindruck rein traumatischer Läsionen. Nach 48 Stunden zeigen sich die Impfstellen bereits verdickt und macht sich Conjunctivitis im geringen Grade bemerkbar. In der Mehrzahl der Fälle kommt es am 3. Tag nach der Impfung zur Acme des Prozesses: die Augenlider sind durch eitriges Sekret verklebt und beim Öffnen des Lidsackes fließt Eiter ab, es besteht eine sehr ausgesprochene Conjunctivitis. Die Impfstellen auf der Hornhaut bieten folgendes recht charakteristisches Bild: entprechend den in unseren Impfversuchen parallel zueinander geführten Impfstrichen findet man grauweiß infiltrierte Stellen, die etwas eleviert sind und sich allmählich in das normale Hornhautgewebe verlieren. Es finden sich kleinste, mit klarem Inhalt gefüllte Bläschen, die entweder an diesem Tag (3. Tag) noch erhalten bleiben oder platzen, wodurch kleine Hornhauterosionen entstehen. Um alle diese Veränderungen genau wahrnehmen zu können, empfiehlt es sich, nach dem Verfahren von Paul, den Bulbus zu enucleieren (wobei, um jede Blutbeimengung zu vermeiden, die Tiere vorher nicht durch Nackenschlag, sondern durch Entbluten aus den Karotiden getötet werden müssen) und für ganz kurze Zeit ($^1/_2$—1 Minute) in Sublimatalkohol zu legen und auf einem dunklen Untergrund zu beobachten. Dabei treten die bisher geschilderten Einzelheiten sehr deutlich hervor und läßt sich ein weiteres Merkmal feststellen, das meines Erachtens ungemein typisch ist und daher oft schon makroskopisch die Diagnose des geimpften Materiales zu stellen gestattet. Durch rasche Konfluenz der Bläschen und Platzen ihrer Decken, treten nämlich sehr häufig mehr oder weniger zierliche, unregelmäßig polycyclisch begrenzte Hornhauterosionen auf, die entsprechend der Impflinie einen größeren Längendurchmesser besitzen oder nach allen Richtungen ungefähr gleichweit reichen; sie werden von grauweiß infiltrierten und leicht elevierten Rändern eingerahmt. Wie schon an dieser Stelle erwähnt werden muß, ist dieses Bild verschieden von der durch Impfung mit Material von Herpes zoster oder Herpes febrilis erzeugten Keratitis und ich werde in einem weiteren Abschnitt dieser Arbeit auf diese in klinischer und in histologischer Hinsicht bestehenden Differenzen noch ausführlich eingehen.

Am 4. Tage nach der Impfung ist meist die Acme überschritten und eine weitere Zunahme der Erosion findet nur selten statt. Die Abheilung erfolgt allmählich in den nächsten 8—10 Tagen, in einzelnen Fällen mit Hinterlassung von noch viele Wochen bestehenden Narben. Conjunctivitis mäßigen Grades ist in der zweiten Woche meist noch vorhanden. Durchbruch der Hornhaut und Irisprolaps habe ich bei Impfung von Material von Herpes genitalis nicht beobachtet.

In einigen Fällen gestaltete sich der Verlauf nur insofern abweichend, als am 3. Tage nach der Impfung an Stelle der Erosion ein ausgespro-



chenes grauweißes, leicht eleviertes und ziemlich breites Infiltrat zu sehen war, das bei Untersuchung in Sublimatalkohol (nach Paul) fast undurchsichtig war und sich allmählich in das normale Hornhautgewebe verlor. Es wird Aufgabe weiterer Beobachtungen sein müssen, diese klinischen Unterschiede aufzuklären.

Gleichzeitig mit den Versuchen der cornealen Übertragung des Genitalherpes habe ich in mehreren Fällen auf der Nictitans, nach vorsichtiger Skarifikation derselben, Infektionsversuche vorgenommen. Technisch geht man so vor, daß man mit einer Schieberpinzette den freien Rand der Nictitans festklemmt und letztere derart ganz nach außen umlegt, daß ihre innere Fläche frei zutage liegt und der Impfung vollkommen zugänglich wird.

Das Scarifizieren der Nickhaut muß sehr vorsichtig vorgenommen werden, um Blutung derselben zu vermeiden. Das Ergebnis gestaltete sich in der Mehrzahl der Fälle folgendermaßen: nach 24 Stunden ist eine mäßige Schwellung der Impfstelle zu sehen, die am nächsten Tage zunimmt und am 3. Tage eine sehr zart ausgeprägte, leicht geblich erscheinende, unregelmäßig landkartenförmig begrenzte Erosion aufweist. Im Schnitt war im Randepithel der Erosion der mikroskopische Befund wie in der geimpften Cornea (siehe weiter unten!), jedoch in geringerer Zahl nachzuweisen. Einen besonderen Vorteil gegenüber der Impfung auf die Cornea bietet aber die auf die Nictitans nicht, da bei letzterer infolge der starken Blutgefäßversorgung die histologischen Verhältnisse sich viel komplizierter gestalten. Ich habe diese Versuchsergebnisse hier nur der Vollständigkeit halber mitgeteilt und weil sie zeigen, daß neben der Cornea — wie bereits erwähnt, seit Guarnieri dem bevorzugten Studienobjekt für Einschlußkrankheiten — unter Umständen auch die Nictitans herangezogen werden könnte. Beachtung verdient dies auch aus dem Grund, weil beispielsweise von mir vorgenommene Impfversuche mit Material von Genitalherpes auf die rasierte Haut am Kaninchenohr ergebnislos verlaufen sind. Vielleicht bietet die Nictitansimpfung Vorteile bei experimentellen Arbeiten mit Spirochäten (Syphilis, Plaut-Vincentscher Angina, Balanitis usw.) oder Ducreyschen Bacillen, worüber ich demnächst Untersuchungen vorzunehmen gedenke.

Im histologischen Bild der Keratitis herpetica steht die Überflutung des erkrankten Gewebes mit Lymphe im Vordergrund der objektiv nachweisbaren Veränderungen; sie bedingt die umschriebene, bläschenförmige Abhebung des Epithels und führt zur ödematösen Durchtränkung der Epithelzellen (Abb. 11). Letztere werden aus dem Zellverband gelöst und nehmen nach Verlust ihrer Wabenform rundliche oder längliche Formen an. Dabei werden die Zellagen schichtweise abgetragen. Diese Vorgänge bringen es mit sich, daß wir im histologischen



Präparat der Keratitis herpetica nach Impfung mit Material von Genitalherpes einer Reihe von Merkmalen immer wieder begegnen, die dem Bild ein recht charakteristisches Gepräge verleihen. Auf der Acme der Entwicklung, am 3. Tage nach der Impfung, findet man im Schnitt verschiedengroße Erosionen der Hornhaut, die unvermittelt von noch fest der Bowmanschen Membran anhaftenden Epithelien begrenzt erscheinen. Verfolgt man das normale Epithel gegen die bereits ausgeprägte Erosion hin, so findet man, daß es allmählich schmäler wird, indem die

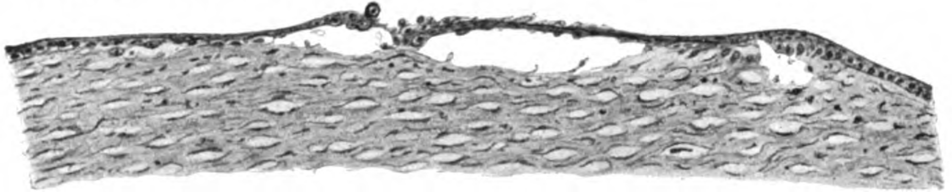


Abb. 11. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Reicherts Obj. III, Okular 4.

oberflächlichen Zellagen fehlen. Infolge der schichtweise erfolgenden Abtragung der Epithellagen ist dann meist nur ein ein- bis zweireihiges Epithel zu sehen; hier und da begegnet man innerhalb der Erosion vereinzelten, abgerundeten, kugelig erscheinenden Epithelzellen, die, vollkommen isoliert, noch auf der Bowmanschen Membran sitzen (Abb. 12).

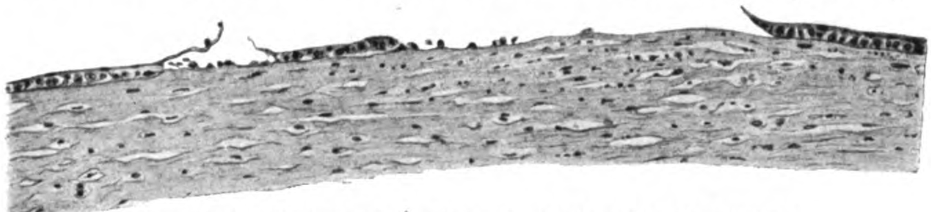


Abb. 12. Gleiche Fixation und Färbung. Reicherts Obj. III, Okular 4.

Unterhalb letzterer findet sich im Bereich der Erosion eine mäßige leukocytäre Infiltration, Ödem des Bindegewebes, eosinophile Leukocyten und ausgesprochene Schwellung der „fixen Hornhautkörperchen", auf die ich noch ausführlich eingehen werde.

Das wichtigste, für die Deutung der „β-Körperchen" uns hier interessierende Moment erblicke ich jedoch in dem Nachweis der „Kerneinschlüsse" (Abb. 13), die in sämtlichen Fällen von Keratitis herpetica nach Impfung mit Material von Genitalherpes in großer Zahl und in vollkommen gleicher Ausbildung wie im Ausgangsmaterial der menschlichen Hautefflorescenzen zu finden waren, und zwar mit einer Regelmäßigkeit und Sicherheit, die ganz an das Auftreten der Guarnierischen Körper nach Impfung der Kaninchenhornhaut mit Vaccinevirus erinnert. Nach meinen bisherigen Untersuchungen stellen die „β-Körperchen" im Epithel der Kaninchenhornhaut auch das vorzüglichste Material



für das Studium der „Kerneinschlüsse“ überhaupt dar und jeder, der sich mit der Frage der Entstehung und Bedeutung dieser Gebilde wird beschäftigen wollen, wird immer wieder mit Vorteil auf dieses ausgezeichnete experimentelle Untersuchungsobjekt zurückgreifen.

Auch in rein histologischer Hinsicht liefern die Befunde bei der Keratitis herpetica des Kaninchens sehr beachtenswertes Material und sind weiterhin maßgebend für das Verständnis der Biologie des Virus des Genitalherpes. So sei zunächst angeführt, daß mir hier zum erstenmal

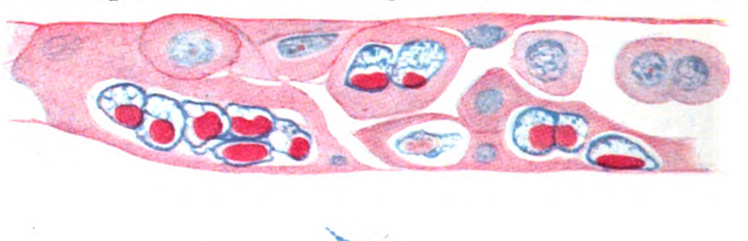


Abb. 13. Sublimatalkoholfixation, Giemsafärbung. Zeiß' 1/12 Immersion, Okular 4.

einwandsfrei der Nachweis der „ballonierenden Degeneration“ der Epithelzellen in der Kaninchencornea gelungen ist (Abb. 13), auf die weiter unten in einem eigenen Kapitel eingegangen werden soll.

Ferner stoßen wir hier auf ein mikroskopisches Detail, das auf die spezifischen Beziehungen des Herpes virus zu den Kernen des erkrankten Gewebes hinweist, denn wir finden die „Kerneinschlüsse“ nicht nur im Epithel der Kaninchenhornhaut, sondern auch in den Kernen der Bindegewebszellen im Hornhautstroma, in den sog. „fixen Hornhautkörperchen“. Diese unter normalen Verhältnissen ganz unscheinbar aussehenden Zellen schwellen ganz bedeutend an und zeigen einen stark vakuolisierten großen Kern mit mäßiger Kernwandhyperchromatose und innerhalb der Kernvakuole einen wohlausgebildeten mächtigen „Kerneinschluß“. Je nach der Schnittrichtung erscheint letzterer rundlich, länglich, zigarren- oder wurstförmig. In einer der Figuren ist ein „fixes Hornhautkörperchen“ im Querschnitt im Stadium der Amitose getroffen; man erkennt die Kernmembranscheidewand und innerhalb der zwei Kerne in den Vakuolen liegende „Kerneinschlüsse“ („β-Körperchen“) (Abb. 14). Alle diese bei entsprechender Technik unschwer nachzuweisenden Einzelheiten sprechen für den **nucleotropen** Charakter des Virus des Genitalherpes.

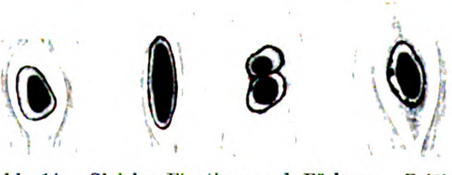


Abb. 14. Gleiche Fixation und Färbung. Zeiß' 1/12 Immersion, Okular 4.

Die „β-Körperchen“ ließen sich in der Kaninchencornea nicht nur nach Impfung mit menschlichem Material, sondern auch nach

Impfung von Tier zu Tier, also in Passagen nachweisen (bisher in 4 Passagen).

Auf Grund sämtlicher bisher mitgeteilter mikroskopischer und tierexperimenteller Ergebnisse der Untersuchungen über Genitalherpes glaube ich daher die in den Zellkernen gesetzmäßig zur Ausbildung gelangenden „β-Körperchen" als Zelleinschlüsse im Sinne der Chlamydozoenlehre deuten zu dürfen, das heißt, sie als Reaktionsprodukte der Zelle, oder in diesem Falle genauer ausgedrückt, des Kernes auf das Virus des Genitalherpes aufzufassen. Das Virus selbst ist in seiner Morphe nur schwer und höchstwahrscheinlich nur mit Hilfe besonderer technischer Kunstgriffe darzustellen; es dürfte sich um in die Klasse der Strongyloplasmen gehörende Erreger handeln, aus deren Masse der „Einschluß" aufgebaut wäre, worüber jedoch noch weitere eingehende Untersuchungen notwendig sind. —

Die bisherigen Untersuchungen sprechen meines Erachtens für die infektiöse Ätiologie des Genitalherpes, da wir mikroskopische und tierexperimentelle Ergebnisse, wie sie hier beschrieben worden sind, eben nur bei Infektionskrankheiten für möglich erachten. Um aber diese Annahme über die Ätiologie des Genitalherpes mit Sicherheit zu begründen, erschien es mir notwendig, den Kreis der Untersuchungen nicht allein auf mikroskopische und tierexperimentelle Befunde zu beschränken, sondern einen Schritt weiter zu gehen und experimentell durch Impfung am Menschen die Richtigkeit der gemachten Annahme zu erhärten.

In der Literatur liegen spärliche Mitteilungen über derartige Impfversuche von älteren französischen Autoren vor, die mir leider nicht im Original zugänglich waren und die ich daher nach dem Artikel von du Castel in der „Pratique dermatologique" anführe. Die Versuche rühren von Vidal, Douard de Bordeaux und Bureau her, sie werden jedoch von Fournier stark angezweifelt und haben späterhin keine Beachtung gefunden. In der deutschen Literatur werden derartige experimentelle Untersuchungen über Genitalherpes nirgends erwähnt.

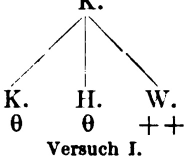
Meine Untersuchungen wurden an 31 Personen in 7 Versuchen ausgeführt. Das Impfmaterial rührte von syphilitischen oder nichtsyphilitischen Personen her, zur Impfung wurden jedoch begreiflicherweise nur an (meist latenter) Syphilis leidende Kranke herangezogen.

Ich lasse nun die Protokolle der vorgenommenen Versuche folgen und werde anschließend eine Reihe ergänzender Bemerkungen hinzufügen.

Erster Versuch. 26. VIII. 1920. Von Pat. K., die an Herpes der Vaginalportion leidet und eine reichliche Aussaat meist eitrig getrübter Bläschen am äußeren Genitale aufweist, wird mit der Lanzette eine geringe Menge des Bläscheninhaltes entnommen und durch schräges (fast tangentiales) Einstechen derselben in die Haut der Versuchspersonen die Impfung an 2 Stellen an der Innenfläche



des oberen Drittels des rechten Oberschenkels ausgeführt. Dabei wird die Lanzette, nach erfolgtem Einstechen um die Längsachse gedreht und das Impfmaterial in der kleinen Hauttasche abgestreift. Die geringe Hautverletzung erhält keinerlei Deckmittel oder Verband. Geimpft wurden 3 Personen und zwar K., von der das Material stammte, ferner H. und W.



Versuch I.

Nach 24 Stunden, 27. VIII., wurde notiert:

bei K. traumatischer Reiz,
bei H. traumatischer Reiz,
bei W. fraglich positives Ergebnis.

Nach weiteren 24 Stunden, am 28. VIII.:

K. und H. zeigen abheilende traumatische Hautverletzungen; bei W.: an einer der Impfstellen ist ein über stecknadelkopfgroßes Bläschen aufgetreten, an der zweiten Impfstelle sind zwei dicht aneinanderstoßende, von deutlich geröteten Höfen umgebene Bläschen zu sehen. Die Blasendecke ist nicht prall gespannt, der geringe Inhalt der Efflorescenzen scheint grauweißlich durch. Pat. klagt über geringes Jucken an den Impfstellen. Die Inguinal- und Subinguinaldrüsen sind auf Druck nicht schmerzhaft.

Am 29. VIII. zeigt W. folgenden Befund: Die Bläschen sind heute doppelt so groß als gestern, springen halbkugelförmig vor und zeigen eine stark gerötete Area. Die Bläschendecke etwas gespannter als gestern. Es besteht geringes Juckgefühl; keine Drüsenschwellung.

Am 30. VIII. waren die Efflorescenzen zum Teil eingetrocknet und am nächsten Tage deutlich in Abheilung begriffen.

Ergebnis: Bei der experimentellen Impfung mit Material von Genitalherpes wurden bei einer von drei zum Versuch herangezogenen Personen nach einer Inkubation von 48 Stunden Bläschen von mehr als Stecknadelkopfgröße auftreten gesehen, die, von geröteten Höfen umgeben, prall gespannte Blasendecken und einen serös-eitrig getrübten Inhalt zeigten. An einer der zwei Impfstellen konnten zwei dicht nebeneinander stehende Bläschen wahrgenommen werden. Die Abheilung der vesiculösen Efflorescenzen erfolgte innerhalb weniger Tage.

Zweiter Versuch. 28. VIII. 1920. Von einer weiteren Herpeseruption der Pat. K., die für den ersten Versuch gedient hatte, wird mit der Pravazspritze (mit dünner Kanüle) der Inhalt einiger Bläschen entleert und die kleine Flüssigkeitsmenge mit einigen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung gemischt. Mit je einem Tropfen der Flüssigkeit werden 6 Personen durch schräges Einstechen der Kanüle in die Haut an der Innenfläche des rechten Oberschenkels geimpft.

Ergebnis: Auch nach mehrtägiger Beobachtung ist an den Impfstellen nichts besonderes wahrzunehmen. Das negative Ergebnis könnte mit der allzu geringen Laesio continui zusammenhängen; es wurde daher in den weiteren Versuchen von der Impfung mit der Pravazspritze Abstand genommen.

Dritter Versuch. 16. X. 1920. Der seröse, kaum getrübte Inhalt eines mäßig ausgebildeten Genitalherpes am Präputium clitoridis von Pat. Ba. wird mit steriler Capillarpipette aufgefangen und zur Impfung an derselben Pat. sowie an 3 weiteren Frauen (Li., Bi. und Le.) nach der im ersten Versuch geschilderten Technik und an gleicher Hautstelle verwendet.

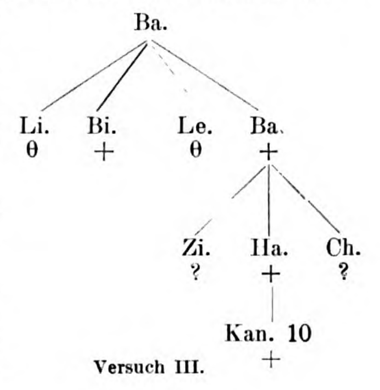


Nach 24 Stunden, am 17. IX., wurde notiert: Bei Ba. kleines, etwa stecknadelkopfgroßes Bläschen, bei Bi. in Ausbildung begriffene kleinste Bläschen von roten, unscharf abklingenden Höhen umgeben; bei Li. und Le. erscheinen die Impfstellen leicht gerötet, jedoch ohne Bläschenbildung.

18. IX. (nach 48 Stunden): Bei Ba. deutliches Bläschen, bei Bi. das Bläschen nach Art eines abortiven Herpes eingetrocknet; bei Li. und Le. negativer Befund.

19. IX. Bei Ba. nehmen die eitrig getrübten Efflorescenzen deutlich zu, so daß Pusteln vorzuliegen scheinen.

20. IX. Lichtbildaufnahme der Efflorescenzen (Abb. 15). 4 Tage nach der Impfung sind die eitrig getrübten, von geröteten Höfen umgebenen Bläschen zum Teil im Eintrocknen begriffen. Nach Entfernung der Bläschendecken liegen seichte, kleine Substanzverluste vor, mit spärlichem, eitrigem Sekret bedeckt. Mit diesem Material werden, nach gleicher Technik wie oben, 3 Personen geimpft: Zi., Ha. und Ch.



Versuch III.

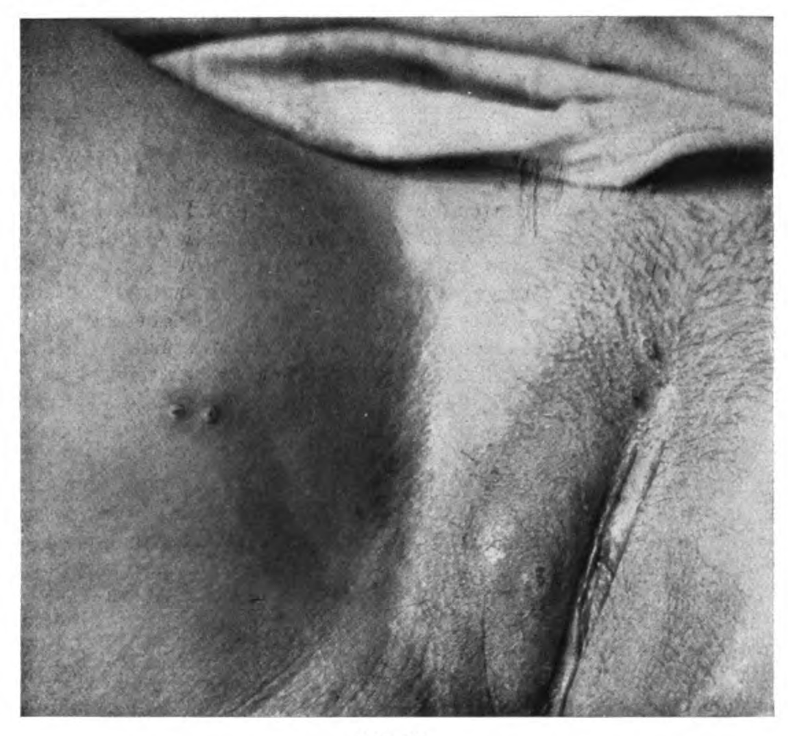


Abb. 15.

21. IX. Zi. und Ch. zeigen fragliches Ergebnis, bei Ha. erscheinen die Impfstellen von einem scharf umschriebenen, stark ausgeprägten, hellroten Hof umgeben.

22. IX. Bei Zi. und Ch. negativer Befund. Bei Ha. kleines, im Eintrocknen begriffenes Bläschen. Mit Material von Ha. wird Kaninchen 10 auf beiden Corneae geimpft.

25. IX. Drei Tage nach der Impfung zeigt Kaninchen 10 folgenden Befund: Linkerseits mäßige Conjunctivitis; die Impfstellen der Hornhaut grauweiß infiltriert. Rechterseits: Fast fehlende Conjunctivitis, Cornealaffekt deutlich ausgebildet. An diesem Tag Enucleation der Bulbi und Einlegen in Sublimatalkohol, wobei grauweiße lineare, etwas vorspringende Infiltrate deutlich hervortreten; Bläschen- oder Herpesbildung ist nicht wahrzunehmen.

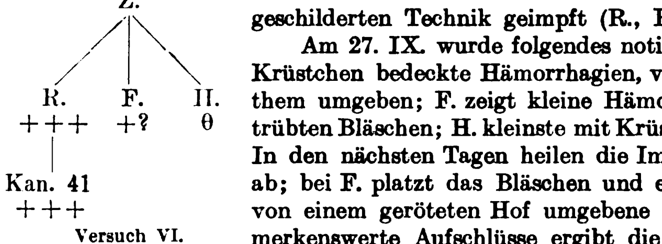
Mikroskopischer Befund: Typisch, geringe Anzahl von „Kerneinschlüssen".

Ergebnis: Die Übertragung des Genitalherpes von Ba. auf Bi. ist in anscheinend abortiver Form gelungen; auf die Patientin selbst (Ba.) geimpft, traten Bläschen auf, die sich rasch zu Pusteln umwandelten. Mit eitrigem Sekret letzterer gelingt die Übertragung in zweiter Generation auf Ha. und von dieser Patientin auf die Kaninchenhornhaut (Kaninchen 10).

Vierter Versuch. 20. IX. 1920. Impfung von 3 Personen an der Innenfläche des oberen Drittels des rechten Oberschenkels mit getrübtem Blaseninhalt von mehrere Tage alten Efflorescenzen eines am rechten großen Labium sitzenden Genitalherpes. Das Ergebnis ist negativ.

Fünfter Versuch. 25. IX. 1920. Mit Material eines sehr ausgebreiteten, jedoch bereits geplatzten und sekundär infizierten Genitalherpes von Pat. Z. werden 6 Personen, mit gleicher Technik wie in den früheren Versuchen, geimpft. Das Ergebnis ist negativ, nur bei einer Person entsteht eine minimale, von einem Krüstchen bedeckte Hämorrhagie.

Sechster Versuch. 26. IX. 1920. Mit Krustenmaterial von Pat. Z., von der im vorhergehenden Versuch bereits Impfmaterial entnommen worden war, werden 3 Personen nach der in den früheren Versuchen geschilderten Technik geimpft (R., F. und H.).



Versuch VI.

Am 27. IX. wurde folgendes notiert: Bei R. kleine, mit Krüstchen bedeckte Hämorrhagien, von einem starken Erythem umgeben; F. zeigt kleine Hämorrhagie mit eitrig getrübten Bläschen; H. kleinste mit Krüstchen bedeckte Papel. In den nächsten Tagen heilen die Impfstellen bei H. völlig ab; bei F. platzt das Bläschen und entsteht eine erodierte, von einem geröteten Hof umgebene Stelle. Besonders bemerkenswerte Aufschlüsse ergibt die weitere Beobachtung der Pat. R. Am 29. IX. entsteht ein Bläschen, das sich rasch eitrig trübt, nächsten Tag platzt die Blasendecke, worauf eine mit leicht abgehobenem Randepithel ausgestattete Erosion zu sehen ist. 5 Tage später, in der Nacht vom 5. X. auf 6. X. treten in unmittelbarer Umgebung der Erosion, unter Jucken und Brennen, bläschenförmige, in Gruppen angeordnete, durch normale Haut voneinander getrennte, von geröteten Höfen umgebene Efflorescenzen auf, die prall gespannte Blasendecken und einen serösen Inhalt zeigen; das am 7. X. aufgenommene Lichtbild (Abb. 16) gibt sehr deutlich die geschilderten Verhältnisse wieder. An diesem Tage tritt noch eine weitere kleinere Bläscheneffloreseenz an der unteren Begrenzung des Herdes auf. Klinisch handelt es sich hier zweifellos um das typische Bild des Herpes.

Zur Erhärtung der Diagnose wird am 7. X. 1. eine Bläscheneffloreseenz zur histologischen Untersuchung excidiert. Diese ergibt den typischen Aufbau des Genitalherpes, mit dem Nachweis ballonierter Epithelien und dem reichlichen Befund von „Kerneinschlüssen" („β-Körperchen") im Epithel, spärlicher auch in den oberflächlichen Lagen des Coriums (Abb. 17).



2. wird Kaninchen 41 beiderseits corneal mit dem Blaseninhalt der Efflorescenzen geimpft. Am 11. X. Vier Tage nach der Impfung zeigt das Tier folgenden Befund: Augenlider verklebt, starke Conjunctivitis, die cornealen Impfstriche deutlich infiltriert. Bei dem nach erfolgter Enucleation vorgenommenen Einlegen der Bulbi in Sublimatalkohol treten, den Impfritzern entsprechend, längliche, zierliche Herpeserosionen der Cornea, mit grauweißlichen, etwas verdickten peripheren Anteilen hervor, somit das typische klinische Bild der Keratitis herpetica

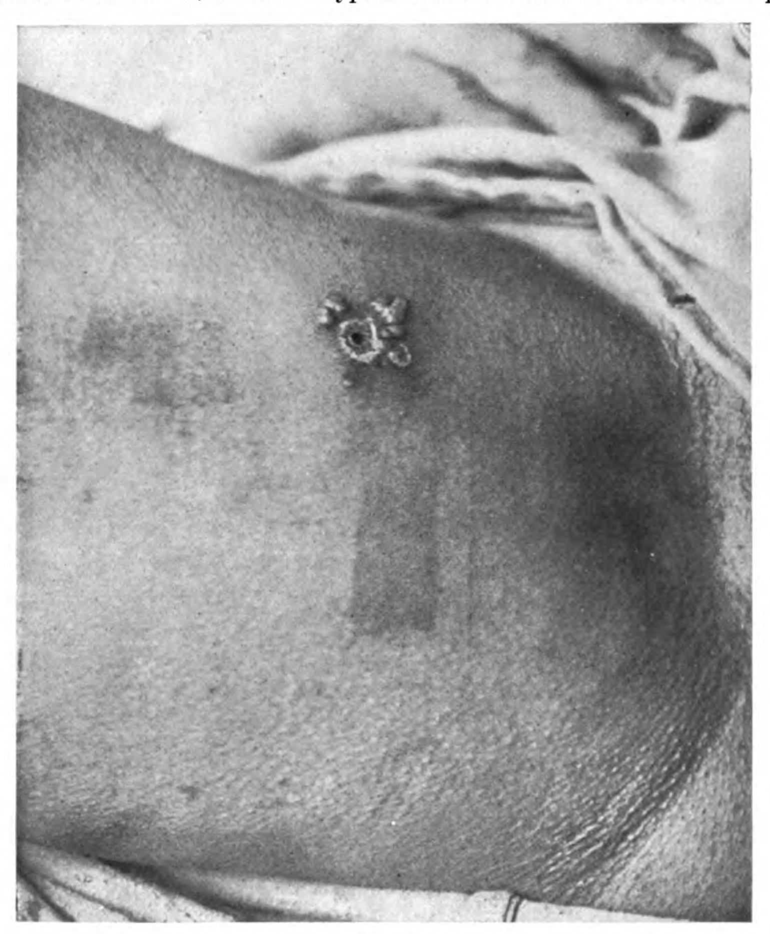


Abb. 16.

des Kaninchens nach Impfung mit Material von Herpes genitalis. Die mikroskopische Untersuchung der Corneae ergibt den typischen Befund mit besonders zahlreichen „Einschlüssen“ in den fixen Hornhautkörperchen.

Ergebnis: Die Übertragung des Genitalherpes von Mensch auf Mensch ist einwandfrei gelungen; vom experimentellen Impfherpes geht die Impfung der Kaninchencornea glatt an.

Siebenter Versuch. 6. XI. 1920. Vom typischen Genitalherpes am linken großen Labium der Pat. H. werden Pat. P., S. und Z. mit der üblichen Technik, ferner gleichzeitig Kaninchen 1 und 42 corneal geimpft.

Am 10. XI. zeigen beide Kaninchen, namentlich Kaninchen 42 positiven Impfaffekt. Von diesem Tier wird eine Passageimpfung auf Kaninchen X vorgenommen. 3 Tage später (17. XI.) wird Kaninchen X entblutet, die Bulbi enucleiert; von diesen zeigt der eine einen schwachen, der zweite einen deutlichen Impfaffekt. Die mikroskopische Untersuchung dieser Bulbi ergibt den typischen, für Genitalherpes charakteristischen Gewebsbefund.

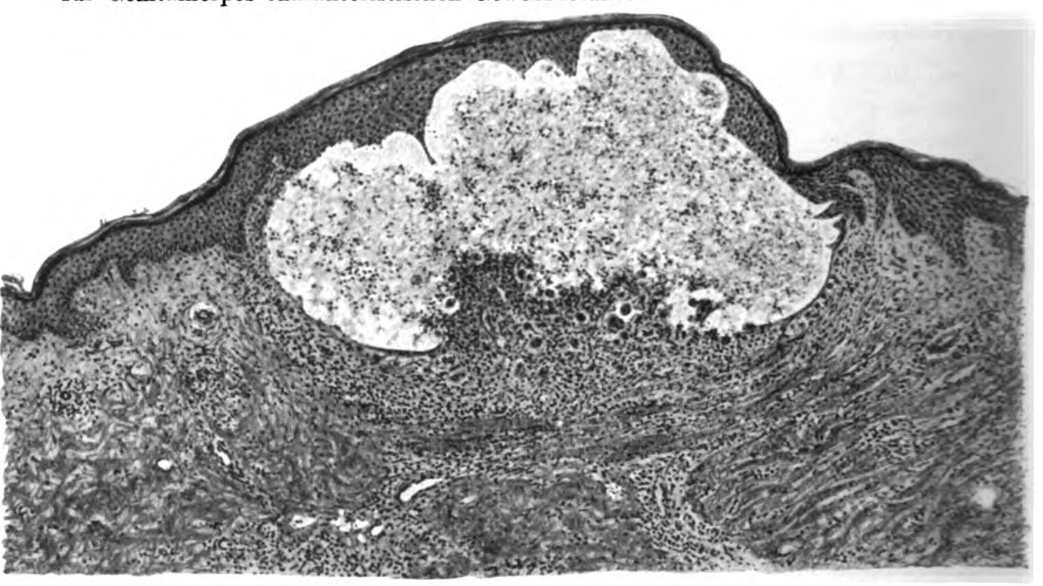
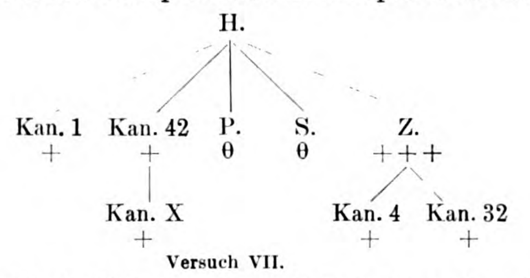


Abb. 17. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Reicherts Obj. 2, Okular 3.

Von den geimpften Frauen zeigt am 7. XI. P. keine Hautveränderung, S. einen fraglichen und späterhin einen negativen Befund; Z. ein kleines mit einem Krüstchen bedecktes Knötchen. Das Ergebnis bei Z. wurde auch in den folgenden Tagen beobachtet und als negativ eingetragen. 24 Tage nach der Impfung ließ sich bei Pat. Z. folgender bemerkenswerter Befund feststellen: Unter Jucken und Brennen ist, vollkommen entsprechend der experimentell gewählten



Versuch VII.

Impfstelle, an der Vorderfläche des oberen Drittels des rechten Oberschenkels rings um die seinerzeit gesetzte geringfügige und innerhalb weniger Tage vollkommen abgeheilte Hautverletzung ein vollkommen typischer, stark entwickelter Herpes aufgetreten, von dessen Lichtbildaufnahme schon deswegen abgesehen werden konnte, weil er nahezu ganz dem Bilde des Impfherpes der Pat. R. im Versuch VI entsprach.

Mit leicht getrübtem Blaseninhalt des Impfherpes von Pat. Z. werden 2 Kaninchen (Nr. 4 und Nr. 32) corneal geimpft und typische Impfaffekte erzielt.

Ergebnis: An der experimentell gewählten Impfstelle gelingt, nach einer mehr als dreiwöchentlichen Inkubation, die Erzeugung eines typischen Herpes auf der Haut der Versuchsperson; die vom Impfherpes vorgenommene Übertragung auf die Kaninchencornea geht glatt an. —

Was lehren nun die hier in kurzem Protokollauszug mitgeteilten experimentellen Übertragungsversuche des Genitalherpes am Menschen?

Gehen wir zunächst der Art der erzielten Hautveränderungen nach, so wurde folgendes beobachtet:

1. kleinste, mit Krüstchen bedeckte Papeln;

2. kleine Hämorrhagien, oft von Krüstchen bedeckt;

3. trockene Nekrose der Epidermis; nach Abstoßung des kleinen Schorfes Ausbildung einer mäßig eiternden Erosion oder einer ganz oberflächlichen ekthymaähnlichen Efflorescenz;

4. Ausbildung über stecknadelkopfgroßer Bläschen, die sich rasch eitrig trüben und als Pustel präsentieren und

5. Auftreten von klinisch nach jeder Richtung hin vollkommen typischem Herpes. Diese Fälle — zwei an Zahl (Versuch VI und VII) — bedürfen wegen ihres einwandfreien klinischen Bildes, sowie der Ergebnisse der histologischen und tierexperimentellen Untersuchung keiner weiteren Erörterung, und es kann, meines Erachtens, auch keinem Zweifel unterliegen, daß in diesen Fällen eine einwandfreie Übertragung des Genitalherpes von Mensch auf Mensch gelungen ist.

Hingegen müssen die sub 1—4 angeführten Hautveränderungen genauer besprochen werden. Das in dem Versuch I und Versuch III beobachtete Auftreten von einzeln stehenden Bläschen muß als positiver Impfversuch gedeutet werden, wofür sowohl die gelungene Impfung auf eine zweite Person, als auch das Ergebnis der tierexperimentellen Untersuchung angeführt werden können. Nähere Erwähnung verdient hier des weiteren auch die Beobachtung, daß hier und da die rasch zu Pusteln umgewandelten Bläschen, nach Platzen ihrer Decke, das Bild einer allerdings ganz oberflächlichen ekthymaähnlichen Efflorescenz erweckten, und ich gestehe, daß ich anfangs gar nicht geneigt war, diese Hautveränderung im Sinne einer gelungenen Herpesübertragung zu deuten; erst der positive Ausfall des Tierversuches belehrte uns von der spezifischen Eigenart der gesetzten Hautveränderung. Derartige Fälle wären in weiteren Untersuchungen auch histologisch des Genaueren zu bearbeiten. Schließlich verdient Beachtung auch das in einzelnen Fällen notierte Auftreten eines mächtig ausgebildeten Erythemhofes rings um die Impfstelle.

Bei den sub 1—3 beobachteten Hautveränderungen hatte man oft den Eindruck, als würde die Läsion an der Impfstelle unter dem Bilde eines abortiven Herpes verlaufen, indem durch die Impfung eine, wenn



auch sehr geringe, nekrotisierende Wirkung auf die Haut bzw. auf die Epidermis ausgeübt worden sei, die dann zum Auftreten einer von einem festhaftenden Krüstchen bedeckten papulösen Efflorescenz führe. Alle diese Hautveränderungen ziehe ich aber für die Beurteilung der Versuchsergebnisse nicht heran und wollte sie hier nur der Vollständigkeit halber mitteilen. —

Bezüglich der Technik der Impfung scheint ein schräges, fast tangential zur Hautoberfläche erfolgtes Einstechen einer mit dem Impfmaterial beschickten, nicht allzu schmalen Lanzette notwendig zu sein, um eine intensivere Hautläsion zu setzen; eine allzu geringe Hautverletzung, wie sie zum Beispiel durch Einstechen der dünnen Kanüle einer Pravazspritze bedingt wird, hat sich als ungenügend erwiesen. Es scheint daher das Hineinbringen des Impfstoffes in tiefere Schichten des Corium notwendig zu sein, um möglicherweise durch seine Deponierung in den perineuralen Lymphscheiden ein besonders günstiges Angehen des Impfaffektes herbeizuführen.

Bei Übertragungsversuchen des Herpes wird man natürlich im allgemeinen den möglichst sterilen Inhalt kaum oder wenig getrübter Herpesbläschen, dem in einzelnen Fällen bakteriell verunreinigten Material geplatzter Herpesefflorescenzen vorziehen; indessen lehrt Versuch VI, daß auch mit letzterem Material unter Umständen die Übertragung gelingen kann, wobei dann die Impfung leichter auf der Kaninchencornea als auf der menschlichen Haut angeht. Die größere Empfänglichkeit der Kaninchenhornhaut für die Haftung des Herpesvirus dürfte vielleicht mit dem großen Nervenreichtum des Hornhautepithels zusammenhängen, da letzterer, wie ich hypothetisch annehmen möchte, der Wanderung des Virus besonders geeignete Bedingungen bietet (neurodermotropes Virus!).

Die Inkubation für das Auftreten des Impfherpes beträgt 24 bis 48 Stunden. Im Falle R. (Versuch VI) trat 3 Tage nach der Impfung ein Bläschen auf und 6 Tage später rings um dieses der wohlausgebildete, im Lichtbild wiedergegebene Herpes. Im Falle Z. (Versuch VII) entwickelte sich, vollkommen entsprechend der an der Vorderfläche des oberen Drittels des rechten Oberschenkels gesetzten Läsion, erst 24 Tage nach der Impfung ein klinisch nach jeder Richtung hin vollkommen ausgebildeter, typischer Herpes. In diesen beiden Fällen erachte ich die Annahme einer Vermehrung und Wanderung des Virus (in den perineuralen Lymphscheiden?) für gestattet, da nur hierdurch für die Entstehung dieser Fälle eine plausible Erklärung zu geben ist. Daß Lymphgefäße in der Umgebung des Genitalherpes zu erkranken pflegen (Lymphangoitis dorsalis penis und selbst mäßig schmerzhafte Drüsenschwellung in inguine), gehört übrigens zum längst bekannten Symptomenkomplex des Leidens.



Die Zahl der positiven Befunde ist verhältnismäßig gering: bei 31 Versuchspersonen zwei mächtig ausgebildete Fälle von Impfherpes und fünf mäßig ausgebildete Fälle mit kleinen vesiculösen Efflorescenzen. Woran es liegt, daß die Impfung häufig nicht gelingt, bin ich nicht imstande anzugeben. Man wird derlei Versuche an einer größeren Anzahl von Personen ausführen müssen, um vielleicht hierdurch auch einzelne mitunterlaufende Versuchsfehler (bei der Materialentnahme oder bei der Impfung) möglichst auszuschalten.

Aus den hier angeführten Erläuterungen zu den Versuchsprotokollen geht somit hervor, daß es möglich ist, den Genitalherpes experimentell auf eine zweite Person zu übertragen und von dieser auch auf eine dritte; desgleichen kann die für den Genitalherpes sehr empfängliche Kaninchencornea mit Erfolg auch mit Material des Impfherpes geimpft werden. Die histologischen Untersuchungen des menschlichen Impfherpes und der geimpften Kaninchencornea und der bei beiden Objekten erbrachte Nachweis von „Kerneinschlüssen" stellen weitere wissenschaftliche Beweise für die gelungene Übertragung des Genitalherpes dar.

Meine experimentellen Impfungen am Menschen sprechen meines Erachtens für die infektiöse Natur des Genitalherpes, da nur durch diese Annahme das Gelingen der Impfungen von Mensch auf Mensch und vom Menschen aufs Tier erklärt werden kann. Ausständig ist bisher die Rückimpfung vom Tier auf den Menschen, da mir in der letzten Zeit kein geeignetes Versuchsmaterial zur Verfügung stand. Ein negatives Versuchsergebnis würde dabei nicht ausschlaggebend sein, da die menschliche Haut sich für die Impfung des Genitalherpes geringer empfänglich erwiesen hat, als die Kaninchenhornhaut und des weiteren auch mit der Möglichkeit einer Virusabschwächung bei der Passage durch den Tierkörper zu rechnen wäre.

Würde man etwa eine im Blaseninhalt des Genitalherpes befindliche toxische Noxe für das Auftreten der Hautveränderung verantwortlich machen wollen, so hätte man Schwierigkeiten in der Erklärung der menschen- und tierexperimentellen Befunde; es würde diese Annahme auch allen unseren bisherigen Vorstellungen vom Wesen der Infektionskrankheiten widersprechen und könnte auch nicht die passagenweise Impfbarkeit der Keratitis herpetica des Kaninchens erklären.

Nach Abheilung des Herpes genitalis scheint, worauf schon klinische Beobachtungen hinweisen, eine Immunität nicht aufzutreten. Auch im Experiment ist es mir mehrere Male gelungen (Versuch III), den Herpes auf den Träger und von der erzeugten Hautveränderung mit positivem Erfolg auf die Kaninchencornea weiterzuimpfen. Die Tatsache des rezidivierenden Herpes, nach kürzeren und selbst längeren Intervallen, spricht wohl dafür, daß derartige Patienten Parasiten-



träger sein dürften, wobei das Virus in geringen Mengen vielleicht in den perineuralen Lymphscheiden durch längere Zeit latent erhalten bleiben könnte. Durch Hinzutreten verschiedener Gelegenheitsursachen (siehe weiter unten) erfolgt ein Aufflackern des Virus (vielleicht infolge einer Mutation des Erregers), worauf ein neuerliches Auftreten des Genitalherpes, sei es am früheren Sitz oder in nicht allzu großer Entfernung von diesem, sich einstellt. Derartige Fälle wären daher als Autoinfektion zu deuten.

Die besondere Empfänglichkeit der Kaninchencornea für das Virus des Genitalherpes und, wie weiter unten ausgeführt wird, in gleicher Weise des fieberhaften Herpes, ermöglichen ein leichtes Experimentieren abwechselnd mit diesen beiden Infektionsstoffen; hierdurch fühlte ich mich veranlaßt, auch die diesbezüglichen Immunitätsverhältnisse der Kaninchenhornhaut zu prüfen. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen werde ich, des besseren Verständnisses halber, im Abschnitt über Herpes febrilis berichten, auf den ich hiermit verweise.

Alle bisher mitgeteilten mikroskopischen, menschen- und tierexperimentellen Untersuchungen weisen also auf die infektiöse Natur des Genitalherpes hin. Wenn ich für diese Ansicht hier eintrete, so scheint es mir nicht überflüssig zu sein, eine Reihe klinischer Beobachtungen, die sich mit dem Auftreten des Genitalherpes befassen, in Kürze zu erörtern. Zunächst scheint der Geschlechtsverkehr mit gewissen Frauen besonders leicht zum Auftreten eines Genitalherpes beim Mann zu führen, wofür schon Beobachtungen älterer französischer Autoren sprechen; möglicherweise sind diese Frauen Parasitenträger und ihre Scheidensekrete sollten in zukünftigen Untersuchungen den Gegenstand eingehender experimenteller Untersuchung abgeben.

Ähnliche Überlegungen kommen auch für den Mann in Betracht; indem bei manchen Männern, durch leichte Traumen der Haut, wie sie der Geschlechtsverkehr mit sich bringt, immer wieder Rezidiven eines einmal bestandenen Herpes ausgelöst werden könnten. Es würde keinesfalls heißen, den Verhältnissen Zwang antun, wenn wir die Annahme machen, daß Virus in der Haut zurückgeblieben sei und auf gewisse Reize hin von neuem Auftreten des Herpes herbeiführe. Wissen wir doch aus Untersuchungen z. B. von Marie Kaufmann-Wolff, welch zähes Dasein einmal in der Haut angesiedelte Mikroben führen, die durch ihre Anwesenheit, trotz inzwischen eingetretener klinischer Heilung, von neuem Krankheit auszulösen imstande sind.

Was die Beziehungen des Genitalherpes zum „nervösen Habitus" (Kaposi) der Kranken betrifft, so möchte ich dieser zwar zweifellos richtigen Beobachtung aber die Tatsache gegenüberstellen, daß ich bei vielen Kranken, die durch Wochen und Monate in Spitalsbehandlung standen und keine Spur von neurasthenischer Veranlagung erkennen

ließen, ebenfalls und manchmal sogar sehr häufig das Auftreten von Genitalherpes notieren konnte; irgendwelche innige und im ätiologischen Konnex zu deutende Beziehungen zwischen Genitalherpes und nervöser Konstitution bestehen daher meines Erachtens nicht.

Die Menstruation spielt zweifellos bei manchen Frauen eine begünstigende Rolle für die Ausbildung des Herpes; der Vorgang findet aber eine einfache Erklärung darin, daß während dieses physiologischen Vorganges das Genitale für das Aufflackern bereits bestehender, also älterer infektiöser Prozesse besonders prädisponiert ist (z. B. auch von Gonorrhöe).

Viel wichtiger als die Beziehungen des Genitalherpes zur neurasthenischen Veranlagung oder zur Menstruation usw. scheinen mir die Beziehungen der Affektion zu den einzelnen Lebensabschnitten zu sein, ein Punkt, auf den meines Wissens von keiner Seite besonders hingewiesen worden ist. Meine Erfahrungen sind diesbezüglich noch sehr lückenhaft. Im Kindesalter soll, nach Aussage erfahrener Kinderärzte, Herpes genitalis so gut wie nie zur Beobachtung gelangen; aber auch im Senium bzw. in einer Lebensperiode, in der in der Regel der Geschlechtsverkehr nicht mehr ausgeübt wird, kann ich mich während meiner vieljährigen Spitalstätigkeit an keinen Fall von Genitalherpes erinnern. Meine eigenen diesbezüglichen Erfahrungen und Beobachtungen sind jedoch nicht ausschlaggebend, und es wäre daher wichtig, wenn ältere Fachmänner, die sich viele Jahrzehnte praktisch und wissenschaftlich mit Dermatologie befassen, zu dieser Frage Stellung nähmen. Im allgemeinen stellt der Herpes genitalis ein häufiges Leiden vornehmlich von Personen im geschlechtsreifen Lebensalter dar und die Tatsache, daß wir dieser Affektion gerade bei Männern begegnen, die häufigen Geschlechtsverkehr „avec une femme nouvelle“ pflegen, dürfte wohl allgemein zugegeben werden. Gar nicht selten hat man auch in der privaten Sprechstunde Gelegenheit, bei Patienten mit Genitalherpes anamnestisch einen vor wenigen Tagen ausgeübten Coitus nachzuweisen. In einem Falle konnte ein befreundeter Arzt durch Konfrontation die Diagnose Genitalherpes auch bei der Partnerin feststellen. Daß die Scheidensekrete von an Herpes genitalis leidenden Frauen möglicherweise das spezifische Virus enthalten könnten, wurde schon oben angeführt und daraufhin gerichtete Untersuchungen angeregt. Nach allen diesen Ausführungen scheint es mir sehr wahrscheinlich zu sein, daß in der Mehrzahl der Fälle Genitalherpes durch den Coitus übertragen wird. — Weitere Untersuchungen über eine größere Anzahl von am Genitale lokalisierten Herpesfällen werden mit Hilfe des Cornealversuches beim Kaninchen und der in dieser Arbeit mitgeteilten immunisatorischen Verhältnisse die Frage entscheiden lassen, ob neben dem „Herpés vénérien“ der Franzosen auch der gewöhnliche, an den Ge-

schlechtsteilen lokalisierte Herpes febrilis zur Ausbildung gelangt und wie sich das Zahlenverhältnis beider Herpesarten zueinander im Durchschnitt gestaltet.

Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis.

Während ätiologische Untersuchungen über Herpes zoster und Herpes genitalis bisher fehlten, waren zur Zeit, als ich meine Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis begonnen hatte, bereits einige wichtige Arbeiten in dieser Frage erschienen, die von mir genau berücksichtigt wurden. Bereits 1912 hatte Grüter die experimentelle Übertragbarkeit des Herpes corneae febrilis des Menschen auf die Kaninchenhornhaut nachgewiesen. Die Versuche Grüters wurden von Kraupa, Löwenstein und Stocker bestätigt. Angeregt durch die Versuchsergebnisse Grüters hat dann Löwenstein zeigen können, daß auch der fieberhafte Herpes der Haut des Menschen auf die Kaninchencornea impfbar ist. Baum, Doerr und Vöchting, Stocker, Kooy, Lipschütz, Luger und Lauda, Salmann konnten diese Angabe bestätigen, und es war somit eine experimentelle Grundlage für weitere Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis gewonnen worden. Löwenstein hatte dabei auch die bemerkenswerte Tatsache festgestellt, daß die Impfversuche ganz unabhängig von der Art des den fieberhaften Herpes auslösenden krankhaften Zustandes des Organismus zu völlig gleichen Ergebnissen führen. Löwenstein möchte, trotz negativ ausgefallener Filtrationsversuche, das Virus des fieberhaften Herpes zu den filtrierbaren Infektionserregern rechnen und es den Chlamydozoen an die Seite stellen, obwohl es ihm auch nicht gelungen war, bei der parasitologischen Untersuchung der infizierten Zellen etwa den Guarnierischen Körperchen ähnliche Gebilde aufzufinden. Zweifellose Anhaltspunkte für die Chlamydozoennatur des Virus sind daher in der Arbeit des genannten Autors nicht enthalten, und auch die von ihm beschriebenen und abgebildeten Doppelkörnchen kann ich mit den Strongyloplasmenbefunden bei Molluscum contagiosum und Vaccine nicht vergleichen, nehme vielmehr an, daß sie den von mir 1910 beschriebenen Cystokonien (Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 13) entsprechen.

Zu den gleichen negativen mikroskopischen Ergebnissen war schon früher Kraupa gelangt, und zwar bei der Untersuchung von Präparaten der Kaninchencornea, die er durch Übertragung des Herpes corneae febrilis des Menschen gewonnen hatte.

Gestützt auf die positiven Ergebnisse meiner mikroskopischen Untersuchungen über Herpes zoster und Herpes genitalis, bin ich auch der Frage der mikroskopischen Erforschung des fieberhaften Herpes näher getreten. Über die Befunde bei Herpes febrilis habe ich im November



1920 in einem in der „Wiener dermatologischen Gesellschaft" gehaltenen Vortrag in Kürze berichtet und hervorgehoben, daß auch Luger und Lauda der gleiche Befund geglückt sei, nachdem sie durch Einsichtnahme in meine Präparate von Herpes zoster und Herpes genitalis von der von mir eingeschlagenen Arbeitsrichtung und -methodik Kenntnis erlangt hatten. Die von den genannten Autoren erhobenen mikroskopischen Befunde stellen daher eine vollkommene Bestätigung meiner hier des Näheren mitzuteilenden Angaben dar.

Unabhängig von der Art des den fieberhaften Herpes auslösenden Faktors (z. B. allgemeines influenzaartiges Unwohlsein, mäßiges

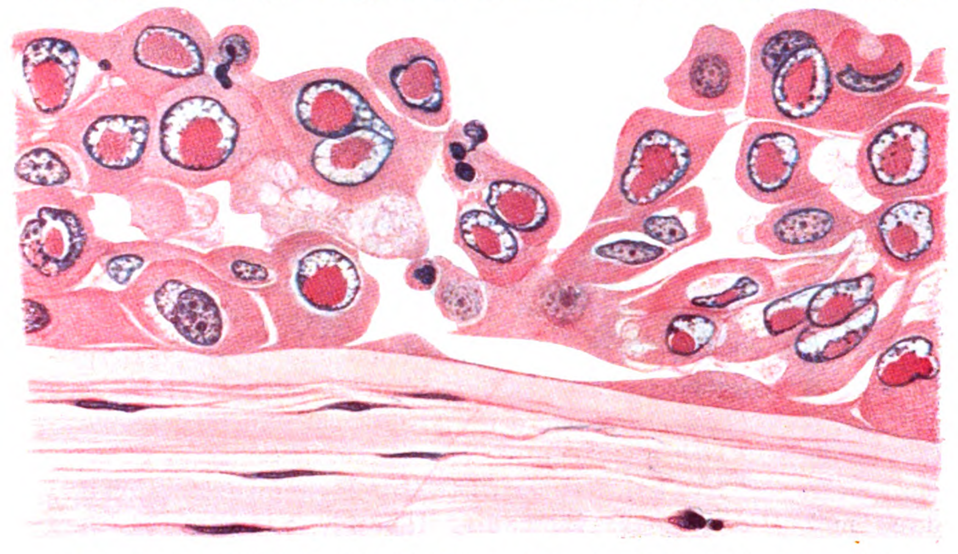


Abb. 18. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' 1/12 Immersion, Okular 4.

Fieber im Proruptionsstadium des syphilitischen Exanthems, Milch- oder Gonokokkenvaccineinjektion, beginnende Phlegmone usw.) hat die mikroskopische Untersuchung der regelmäßig erzielten Impfkeratitis des Kaninchens immer zu gleichen Ergebnissen geführt. In den Kernen der Hornhautepithelien treten, auf die Impfstellen und ihre unmittelbar angrenzenden Epithelbezirke beschränkt, zahlreiche wohlausgebildete, kugelige „Einschlüsse" auf, die den Kern zum großen Teil ausfüllen, sich färberisch leicht darstellen lassen und auch in Passagen nachzuweisen sind. Infolge der frühzeitig einsetzenden, sehr mächtigen hydropischen Kerndegeneration (siehe auch weiter unten: das histologische Bild der Impfkeratitis) empfiehlt es sich, die Untersuchung innerhalb der ersten 24 Stunden, am besten nach 7—8 Stunden vorzunehmen. Die „Kerneinschlüsse" sind plastisch und schmiegen sich daher oft der Kernform an, sie sind scharf begrenzt und homogen (Abb. 18). Färberisch verhalten sie sich wesentlich anders als Nucleolen, die sich übrigens so-

wohl im Kern der gesunden, als auch in dem der krankhaft veränderten Epithelzelle der Kaninchenhornhaut sehr selten zur Darstellung bringen lassen; nach meinen sehr ausgedehnten und vergleichend durchgeführten Untersuchungen zeigen die „Kerneinschlüsse“ genetisch keine Beziehungen zu den Nucleolen.

Besonders bemerkenswert erscheint mir die Tatsache, daß — in allerdings spärlicher Zahl — derartige Einschlußgebilde auch in den Kernen der fixen Hornhautkörperchen, meist knapp unterhalb der Bowmanschen Membran gelegen, nachgewiesen werden konnten. Desgleichen waren sie in den Kernen der „ballonierten“ Epithelien (siehe weiter unten: „ballonierende“ Degeneration) aufzufinden.

In cytologischer Hinsicht verdienen auch die mit großer Regelmäßigkeit auftretenden Veränderungen der präformierten Kernbestandteile erwähnt zu werden. Der Kernraum ist mehr oder weniger hydropisch und die meist hyperchromatische Kernmembran deformiert. Das normale Kerngerüst verschwindet fast gänzlich und wird durch den mächtigen Kerneinschluß ersetzt; damit erlischt auch die Möglichkeit der mitotischen Kernteilung, während die Fähigkeit der Kernteilung durch Amitose erhalten bleibt (siehe den Abschnitt über „ballonierende“ Degeneration).

Die hier beschriebenen Kerneinschlußgebilde habe ich als „α-Herpeskörperchen“ oder kürzer als „α-Körperchen“ bezeichnet und glaube sie den „Zosterkörperchen“ und den „β-Körperchen“ des Herpes genitalis an die Seite stellen zu können, sie demnach, im Sinne der Chlamydozoenlehre, als Reaktionsprodukte der Kernsubstanzen auf das im Zellkern parasitierende lebende Virus deuten zu dürfen. Ähnlich wie man mit erhitztem Vaccinevirus keine Guarnierische Körperchen erzeugen kann, ebensowenig gelingt es, durch erhitztes Herpesimpfmaterial „α-Körperchen“ auftreten zu lassen.

Durch den konstant zu erbringenden Nachweis der „Zelleinschlüsse“ dürfte die schon von Löwenstein vorausgesetzte Zugehörigkeit des Virus des fieberhaften Herpes zu den Chlamydozoen erwiesen worden sein; ich glaube daher, dieses Virus, gleich dem des Herpes zoster und des Herpes genitalis in die Karyooikongruppe der Chlamydozoen-Strongyloplasmen einreihen zu dürfen[1]). Die Unabhängigkeit des Auftretens der „α-Körperchen“ von der Natur des den Organismus schädigenden Faktors bei der Ausbildung des fieberhaften Herpes spricht für die Anschauung Löwensteins, der ich mich auch anschließe, von der einheitlichen Ätiologie aller untersuchten Fälle von Herpes

[1]) Die mikroskopischen Befunde bei der herpetischen Impfkeratitis des Kaninchens entsprechen ganz der in meinem Vortrag über Herpes zoster (Juni 1920) aufgestellten Hypothese über die Rolle der Zellkernparasiten in der ätiologischen Erforschung einer Reihe infektiöser Dermatosen.



febrilis. Sollten weitere Untersuchungen gewisse Abweichungen von dieser hier als Regel aufgestellten Beobachtung ergeben, so wäre zumindest eine Sonderung gewisser Fälle von Herpes febrilis erreicht.

In genetischer Hinsicht wird es die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, den hier vorliegenden biologischen Vorgängen eigener Art nachzugehen, die zur Verankerung des Virus in der Haut und namentlich im Epithel führen. Eine sehr große Anzahl toxischer und infektiöser, den Organismus schädigender Momente scheint gewissermaßen die Rolle von „Sensibilisatoren" der Haut und der Schleimhautdecke bzw. umschriebener Anteile derselben zu übernehmen, um bei vorhandener latenter Infektion mit dem Virus des fieberhaften Herpes, makroskopisch wahrnehmbare Krankheitserscheinungen auszulösen. Es dürfte sich dabei, wie schon Löwenstein vermutet, um ein dermotropes Virus, in dem von mir geschaffenen Sinne handeln. Das Studium der Ätiologie des Herpes febrilis scheint, meines Erachtens, auch berufen zu sein, eine Reihe theoretisch interessanter Fragen auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten zur Diskussion zu stellen und ich gedenke an anderer Stelle auf die hier nur angedeuteten Fragen zurückzukommen.

Im Anschluß an die hier mitgeteilten mikroskopisch-cytologischen Befunde bei Herpes febrilis, sei in Kürze über die im Laufe der Untersuchungen gemachten Beobachtungen über die Impfkeratitis des Kaninchens berichtet, die mit den Angaben Löwensteins und den inzwischen erschienen Bestätigungen (Doerr und Vöchting, Stocker, Luger und Lauda usw.) im allgemeinen übereinstimmen.

Die Zahl meiner Fälle beträgt neun, darunter meist Fälle von Lippenherpes, ein Fall war am Kinn und ein zweiter an der Wange lokalisiert. Meist war Fieber (bis 38,5°) vorausgegangen. Das klinische Bild der Impfkeratitis schwankte in einzelnen Fällen ungemein stark; so machte der Bulbus in einem Falle auf der Acme des Prozesses den Eindruck einer Verbrühung; auf weite Strecken war das Epithel blasig abgehoben und der Conjunctivalsack mit Eiter gefüllt. In den meisten Fällen gestaltete sich der Verlauf weniger stürmisch, und um die innerhalb der ersten 24 Stunden sich ausbildenden Stadien, die sich für die hier angeführten mikroskopischen Untersuchungen besonders geeignet erwiesen, genauer beobachten zu können, habe ich mich auch hier (siehe auch den vorhergehenden Abschnitt über „Herpes genitalis") der Methode von Paul bedient (Einlegen der enucleierten Bulbi für 1—2 Minuten in Sublimatalkohol und Betrachtung derselben auf dunklem Untergrund).

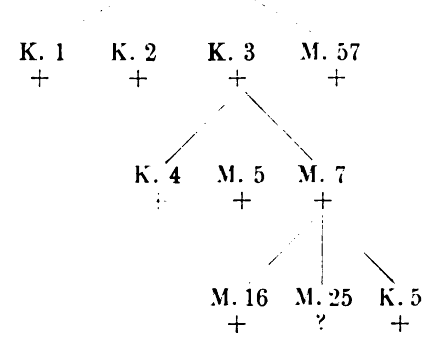
Menge und Virulenz des Materiales scheinen für die Intensität der Ausbildung des Impfeffektes eine Rolle zu spielen. In einigen Fällen wurde Krustenmaterial eines teilweise eingetrockneten Herpes febrilis mit der Pinzette abgelöst, im sterilen Mörser unter Zusatz einiger



Tropfen steriler physiologischer Kochsalzlösung verrieben und zur Impfung mit positivem, wenn auch nicht sehr starkem Affekt verwendet. In einem dieser Fälle habe ich auch am Oberarm des Trägers des Herpes. nach vorsichtiger Scarification der Haut, kleine Fragmente der abgelösten Krüstchen in Hauttaschen eingebracht; die Impfung verlief vollkommen reaktionslos.

Die Impfung in Passagen, die Übertragung der Keratitis vom Kaninchen aufs Meerschweinchen und die Rückimpfung vom Meerschweinchen auf die Kaninchenhornhaut ist mir zu wiederholten Malen gelungen. Im allgemeinen war beim Meerschweinchen die Impfkeratitis viel weniger als beim Kaninchen ausgeprägt und der Bulbus weniger in Mitleidenschaft gezogen. In einzelnen Fällen schien mir der Ausfall des Impfversuches auf der Meerschweinchenhornhaut fraglich zu sein.

Pat. Kad. (Herpes febrilis)



Einen derartigen gekreuzten Impfversuch gibt obenstehende Abbildung wieder, aus der zu entnehmen ist, daß vom Herpes febrilis des Patienten Kad. mit Erfolg auf 3 Kaninchen und auf 1 Meerschweinchen geimpft wurde; von einem der Kaninchen wurde dann mit gleichem Erfolg auf 2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen geimpft; bei der nun durchgeführten Impfung vom Meerschweinchen fiel der Versuch beim Kaninchen und einem der Meerschweinchen positiv aus, beim zweiten Meerschweinchen war das Ergebnis fraglich.

Passagen habe ich zu wiederholten Malen vorgenommen, wobei des öfteren ein etwas verspätetes Einsetzen der Impfkeratitis, offenbar infolge allzu geringer Materialübertragung, notiert werden konnte.

Von den zahlreichen negativ ausgefallenen Kontrollversuchen seien auch die einmal mit Gonokokkenreinkulturen und ein zweites Mal mit Blaseninhalt eines bulbösen toxischen Erythems vorgenommenen Impfungen angeführt. In histologischer Hinsicht möchte ich als bemerkenswertes Merkmal bei Frühstadien der Impfkeratitis (schon nach 12 Stunden deutlich nachweisbar) die ödematöse Durchtränkung



der Epithelzellen mit Lymphe anführen, wobei die hydropische Degeneration der Kerne besonders ins Auge fällt. Diese Kernveränderung ist an den Impfstellen am stärksten ausgeprägt und klingt allmählich in die Umgebung, gegen die gesunden Anteile des Hornhautepithels ab; sie bedingt auch eine schwächere Färbbarkeit der Impfstellen im Vergleich zum normalen Epithel der Nachbarschaft (**Abb. 19**). Diese meist äußerst rasch einsetzende und schnell fortschreitende hydropische Kerndegeneration läßt den Nachweis der „α-Körperchen“ in der Regel nur in Frühstadien gelingen; nach zweimal 24 Stunden und später ist die Zelle bereits nekrotisch. Die fortschreitende ödematöse Durchtränkung des Epithels führt zur Loslösung der Epithelien aus dem Zellverband und zur Abstoßung der Zellen. Diese wichtigen initialen Gewebsveränderungen sind Löwenstein entgangen, der an einer Stelle seiner Arbeit schreibt: „Unter den beginnenden Bläschen erscheinen die Kerne der Epithelzellen gewöhnlich vollständig intakt, auch das Hornhautparenchym ist unverändert.“



Abb. 19. Gleiche Fixation und Färbung wie oben. Zeiß' Obj. A. Okular 4. 7 Stunden nach der Impfung.

Die „ballonierende Degeneration“ der Epithelien ist hier viel seltener als nach Impfung mit Material von Herpes genitalis anzutreffen; dies hängt offenbar mit dem viel stürmischeren Verlauf des Gesamtprozesses der Impfkeratitis bei Herpes febrilis zusammen, da „in der Eile“ die amitotischen Kernteilungen nicht zur vollen Ausbildung gelangen können.

Die übrigen histologischen Veränderungen der Kaninchencornea stimmen mit der von Löwenstein gegebenen Beschreibung im wesentlichen überein; an vereinzelten Stellen gelingt es aber, neben der leukocytären Infiltration auch geschwellte fixe Hornhautzellen anzutreffen, die in ihren stark vakuolisierten Kernen wohlausgebildete „Kerneinschlüsse“ enthalten.

Über das immunisatorische Verhalten der Kaninchencornea stimmen meine Untersuchungen über den fieberhaften Herpes im wesentlichen mit denen der anderen Autoren überein.

Von besonderem Interesse erschien es mir, das gegenseitige immuni-

satorische Verhalten der Kaninchenhornhaut bei Impfung mit dem Virus des fieberhaften Herpes und dem des Genitalherpes zu prüfen. Wenn auch nach allgemein klinischen Grundsätzen der Dermatologie eine Trennung zwischen Herpes febrilis und Herpes genitalis auf Grund der bevorzugten Lokalisationen und der begleitenden Nebenumstände (Fieber usw.) von jeher vorgenommen zu werden pflegte, so hatten wir dennoch bisher über kein einziges sicheres Kriterium verfügt, um das Auseinanderhalten dieser zwei Formen des Herpes simplex wissenschaftlich exakt beweisen zu können. Die französische Schule (Besnier) hatte allerdings schon vor längerer Zeit vermutet, daß neben dem „Herpés vénérien" auch ein Herpes febrilis an den Geschlechtsteilen auftreten könne. Wenn nun fieberhafter Herpes und Genitalherpes zwei ihrem Wesen nach grundverschiedene, wenn auch in ihrem klinischen Aspekt einander sehr ähnlich sehende Affektionen darstellen, so mußte ihre Trennung mit Hilfe des Cornealversuches gelingen.

Bereits die eingehende Analyse der beim Kaninchen zu beobachtenden Hornhautveränderungen machte die Verschiedenheit der zwei Affektionen wahrscheinlich, da sich deutliche Unterschiede im klinischen und im histologischen Bild ergeben haben und auch zeitliche Differenzen im Ablauf des krankhaften Vorganges auf der Kaninchenhornhaut nachweisbar waren. Diese Wahrscheinlichkeitsannahme gewinnt eine feste Stütze durch folgenden Immunitätsversuch:

Am 1. XII. 1920 wurde Kaninchen 63 mit Material von Herpes febrilis geimpft, wobei sich eine sehr ausgesprochene Impfkeratitis entwickelte; am 14. I. 1921 wurde Kaninchen 5 mit Material von Herpes febrilis mit gleichem positivem Erfolg geimpft. 4 Wochen später, nachdem bei Kaninchen 5 der Hornhautaffekt vollkommen, bei Kaninchen 63 mit Hinterlassung einer zarten Narbe abgeheilt war, wurden die Tiere am 15. II. 1921 neuerlich mit Material von fieberhaftem Herpes geimpft. Dabei wurde bei Kaninchen 5 vollständige Immunität der Hornhaut festgestellt, während bei Kaninchen 63 einen Tag nach der Impfung ein fragliches Ergebnis zu verzeichnen war. In den nächsten Tagen blieb die Cornea des Kaninchens 63 unverändert; es trat keinerlei Reizerscheinung von seiten des Bulbus auf und die Ausbildung der Impfkeratitis unterblieb. Am 13. IV. 1921 wurden die Hornhäute (die Versuche wurden stets auf beiden Corneae ausgeführt) von Kaninchen 63 und Kaninchen 5 und ferner als Kontrolle die des gesunden Tieres Kaninchen 69, mit Material von Herpes genitalis geimpft. 3 Tage später, am 16. IV. 1921, war bei sämtlichen Tieren der gleiche charakteristische, polycyclisch begrenzte, für die Impfung mit Virus des Genitalherpes, nach meinen Erfahrungen, typische Cornealaffekt zu sehen.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß die mit Virus des fieberhaften Herpes geimpfte Kaninchenhornhaut zwar gegen eine nachträgliche Impfung mit diesem Infektionsstoff immun wird, daß sie aber volle Empfänglichkeit gegenüber der Impfung mit Material von Herpes genitalis bewahrt. Wir dürfen daher schließen, daß Herpes febrilis



und Herpes genitalis, die klinisch und biologisch einander nahe stehen, als zwei ihrem Wesen nach vollkommen verschiedene Infektionskrankheiten gedeutet werden müssen.

Die Entstehung der „ballonierenden Degeneration" der Stachelzellen (Unna).

Anläßlich meiner Untersuchungen über die Herpesgruppe konnte ich die morphologischen Kriterien, wie sie Unna für die „ballonierende Degeneration" aufgestellt hat, bestätigen, glaubte aber dieser bemerkenswerten Epithelveränderung, der auch vom biologischen Gesichtspunkt spezielles Interesse zukommt, in genetischer und struktureller Hinsicht eine andere Deutung geben zu müssen.

Von den vier Veränderungen, die, nach Unna, die Stachelzelle bei der „ballonierenden Degeneration" erleidet — die Abrundung und der Verlust des Stachelpanzers, die chemische Veränderung des Protoplasmas, die plastisch-teigige Konsistenz und der an den Kernen sich abspielende Prozeß — interessiert uns hier vorwiegend letzterer Punkt. Nach den Angaben Unnas schwellen die Kerne an und verlieren ihr normales Chromatinnetz, worauf sie anfangen sich amitotisch zu teilen. Es entstehen dann Zellen mit 2, 4, 8, 16 und 32 Kernen, die sich zum Teil noch gut mit basischen Farbstoffen färben, zum Teil sind sie jedoch acidophil geworden. Die Kerne weichen nicht auseinander, sondern bleiben auf einem Haufen beisammen liegen, oft aufeinander gepreßt und daher fazettiert. Unna trennt färberisch die Kernmembran von der „fibrinoid" entarteten Kernsubstanz, wobei er das acidophile Verhalten des Kernes als Degenerationserscheinung deutet. Die wichtige Frage: Wodurch entsteht die „ballonierende" Degeneration, welchem Impuls verdankt die amitotische Teilung der Stachelzelle ihre Genese? beantwortet Unna dahin, daß er den Antrieb zur amitotischen Kernteilung in die Kerne verlegt und eine Qualitätsänderung des entzündlichen Eiweißexsudates annimmt, wodurch es zu der oben erwähnten „fibrinoiden" Degeneration des Kernes kommt.

Besonderes Interesse habe ich den Bildern der „ballonierenden Degeneration" entgegengebracht, nachdem es mir gelungen war, sie experimentell bei der Keratitis herpetica (hauptsächlich mit Virus des Genitalherpes, zum Teil auch mit dem des Herpes febrilis und des Herpes zoster) zu erzeugen, und ich habe daher diese Frage in einer kurzen Mitteilung in der „Dermatologischen Wochenschrift" 1921 erörtert. Im Rahmen der vorliegenden ausführlichen Arbeit erscheint es mir notwendig, die Frage der „ballonierenden" Degeneration nochmals zu behandeln, wobei ich mich größtenteils der zitierten Mitteilung bediene.

Die Bezeichnung „ballonierende" Degeneration hat Unna von der



eigentümlichen Form abgeleitet (Blasen, Hohlkugeln oder Ballons), die die Zellen in einem gewissen Stadium durch Aufnahme gerinnungsfähiger Eiweißsubstanzen annehmen. Auf Grund dieses „histologischen Geschehens" hat Unna eine größere Anzahl von Hautaffektionen zusammengefaßt und sie in seinem klassischen Atlas durch Anführung einer großen Reihe lehrreicher Bilder unserem Verständnis nähergerückt. Auch konnte er dabei zur Förderung des Verständnisses des Wesens dieser Hautveränderungen beitragen, indem er zwar einerseits die Herpes- von der Pockengruppe unterschied, andererseits aber durch den Nachweis der „ballonierenden" Degeneration eine Verbindungsbrücke zwischen beiden Gruppen feststellte.

Dieser wichtige histologische Befund ist in der Folge allgemein bestätigt worden und hat auch in alle Lehr- und Handbücher der Dermatologie Eingang gefunden; indessen sind, meines Wissens, bisher keinerlei weitere Untersuchungen über die „ballonierende" Degeneration erschienen. Kopytowski, der sich eingehend mit der Histologie des Herpes zoster und des Herpes genitalis befaßt hat, bezeichnet die im Zustand der „ballonierenden" Degeneration befindlichen Stachelzellen schlechtweg als „polynucleäre Zellen", ohne das Besondere des Zellvorganges zu erkennen.

Die aus meinen Untersuchungen hervorgehende Möglichkeit der experimentellen Erzeugung der „ballonierenden" Degeneration im Epithel der Kaninchenhornhaut nach Herpesimpfung hat mich beim Studium dieses Zellvorganges zu einer besonderen Deutung der Genese des Prozesses geführt. Von vorne herein erschien es mir wenig wahrscheinlich, daß ein degenerativer Prozeß, wie ihn Unna schildert, eine Vitalitätssteigerung der Kerne auslösen sollte und als solche muß doch auch die Amitose gedeutet werden. Eher müßte man aus einer „fibrinoiden" Erstarrung der Kernsubstanzen auf ein Erlöschen der Kernfunktionen schließen.

Meine Anschauungen von der Genese der „ballonierenden" Degeneration gehen vom Nachweis der „Kerneinschlüsse" bei der Herpesgruppe aus, wobei ich diese Gebilde im Sinne der Chlamydozoenlehre deuten zu müssen glaube. Diese Deutung stützt sich, wie in den früheren Abschnitten dieser Arbeit ausgeführt worden ist, nicht allein auf den Nachweis der „Kerneinschlüsse" und auf die Gesetzmäßigkeit ihres Auftretens in den menschlichen Hautefflorescenzen, sondern vielmehr auch auf den experimentell geführten Nachweis der Gebilde in den Kernen der Epithelzellen der Kaninchenhornhaut nach Impfung mit Material von Herpes. Die biologische Gleichstellung der „Zoster"- und „Herpeskörperchen" mit den Guarnierischen Körpern bei der Vaccine-Variola, mit den Einschlüssen beim Molluscum usw. hatten mich daher veranlaßt, auch die Krankheiten der Herpesgruppe als Infektionskrank-



heiten zu deuten, und zwar sie als „Einschlußkrankheiten“ oder „Chlamydozoonosen“ anzusprechen.

Das nähere Studium der Zellveränderungen bei der Keratitis herpetica hat nun ergeben, daß man regelmäßig alle möglichen Übergangsformen von der geblähten, abgerundeten oder elliptisch gestalteten, ganz oder teilweise aus dem Zellverband losgelösten Epithelzelle, die einen wohlausgebildeten, rundlichen oder länglichen Einschluß enthält, zu Zellen mit 2, 4, 6, 8 und 16 Kernen nachweisen kann (Abb. 20). Diese Zellen haben ihre polygonale Gestalt aufgegeben und erscheinen wie Kugeln oder Ballons, wobei sie zweifellos im Gegensatz zu ihrem früheren, durch den innigen Zellverband bedingten, mehr starren Zustand eine große Plastizität erlangt haben. Die Kerne liegen zentral auf einem Haufen, erscheinen oft fazettiert und jeder enthält einen wohlausgebildeten „Einschluß“. Diese „Ballons“ zeigen in morphologisch-tinktorieller Hinsicht vollkommene Übereinstimmung mit den Bildern der „ballonierenden Degeneration“, wie sie bei der Untersuchung von Herpeseffloreszenzen des Menschen zu finden sind. Das weitere Schicksal der „ballonierten“ Epithelien der Kaninchenhornhaut ist ebenfalls gleich dem ihrer Schwestergebilde in den Krankheitsprodukten der menschlichen Haut; sie werden nach der durch das interepitheliale Ödem herbeigeführten Sprengung aus dem Zellverband losgelöst und später mechanisch abgestoßen.

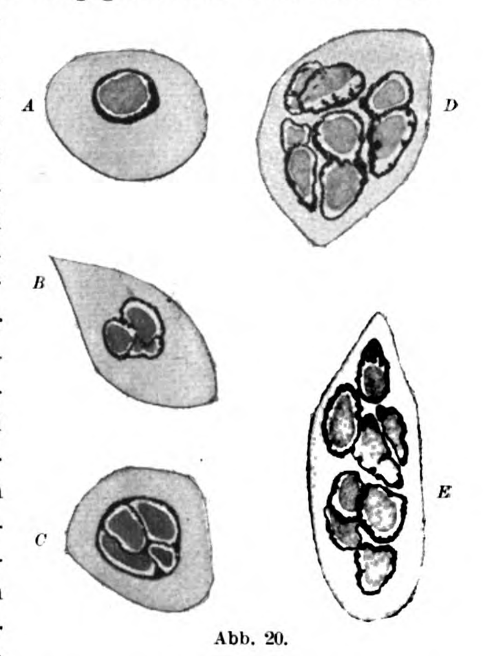


Abb. 20.

In technischer Hinsicht sei erwähnt, daß für den Nachweis der „ballonierenden Degeneration“ namentlich die Keratitis herpetica des Kaninchens, erzeugt durch Verimpfung des Virus des Genitalherpes, ein besonders günstiges Studienobjekt darbietet und daß der dritte Tag post inoculationem hier das zeitliche Optimum für den Nachweis der Gebilde darstellt. Impft man das Virus des fieberhaften Herpes, so sind die ballonierten Epithelien spärlicher anzutreffen; hier muß die Untersuchung viel früher, und zwar innerhalb der ersten 24 Stunden vorgenommen werden.

Vergleichen wir die „Zoster“- und „Herpeskörperchen“ mit den bereits genauer studierten „Einschlüssen“ bei Vaccine, Molluscum contagiosum,



Paravaccine usw. und setzen wir für ihre Ausbildung die gleiche Annahme voraus, so gelangen wir zu folgenden Anschauungen: die Ansiedlung des nucleotropen Virus in den Kernen der Epithelzellen löst daselbst die Bildung der kompakten, mit dem Namen „Zoster"- und „Herpeskörperchen" belegten „Einschlüsse" aus, und zwar erfolgt dies durch Reaktionsprodukte präexistenter Kernsubstanzen. Diese Kerneinschlußbildung gibt den Impuls für die Kernteilung ab. Nach meinen Anschauungen liegt daher der „ballonierenden" Degeneration ursächlich letzten Endes kein physikalisch-chemischer, zur Gerinnung führender „fibrinoider" Degenerationsprozeß zugrunde, sondern ein biologischer, auf nucleäre Virusansiedlung zurückzuführender Vorgang. Weitgehende Störungen im normalen Ablauf des Zellebens begleiten diesen Vorgang. Die wichtigsten und am leichtesten nachweisbaren äußeren Merkmale des erkrankten Kernes sind: fast völliger Schwund des Chromatins, Kernwandhyperchromatose und Deformierung der Kernmembran als Ausdruck sowohl der hydropischen Kerndegeneration, als auch des heranwachsenden, an Größe immer zunehmenden „Kerneinschlusses". Es ist daher völlig klar, daß bei der weitgehenden Zerstörung des Chromatingerüstes die Kernteilung nur auf dem Wege der Amitose erfolgen kann. Die Schädigung des Kernes durch das in ihm schmarotzende Virus bedingt aber auch eine Schädigung der ganzen Zelle; auch das Protoplasma degeneriert sehr frühzeitig und folgt nicht mehr der Kernteilung, wodurch Zellen mit 2, 4, 8 usw. Kernen entstehen. Ich verlege daher, gleich Unna, den Antrieb zur Ausbildung der Ballons in die Kerne, mache aber dafür, auf Grund meiner ätiologischen Untersuchungen über die Herpesgruppe, die Ansiedlung des nucleotropen Virus verantwortlich (Karyooikongruppe der Chlamydozoa und Strongyloplasmen). Die unter dem Bilde der „ballonierenden Degeneration" sich abspielenden Zellvorgänge würden dann besonderes biologisches Interesse beanspruchen infolge der Möglichkeit einer Beeinflussung der (allerdings beschränkten) Kernteilung durch ein von außen in den Kern gelangtes und sich hier fortpflanzendes Virus.

Während die Beschreibung Unnas sich nur auf die Veränderungen der Stachelzellen bezieht, bin ich einige Male auch einer ähnlichen Zellveränderung mit Bildung von „Kerneinschlüssen" an den Bindegewebszellen im Corium begegnet. Die Erklärung des Vorganges fällt hier mit der der eigenartigen Veränderung an den Stachelzellen zusammen.

Die Entstehung der „Zoster"- und „Herpeskörperchen" und die Bedeutung des Zellkernparasitismus für die ätiologische Erforschung einer Reihe infektiöser Dermatosen.

Die Entstehung der „Zoster"- und „Herpeskörperchen" glaube ich auf Grund der Befunde und Annahmen der Chlamydozoenlehre folgender-



maßen erklären zu können: das nucleotrope Virus löst ungemein rasch — wie die Tierversuche zeigen, schon nach wenigen Tagen, ja selbst Stunden — eine Revolutionierung der präformierten Kernbestandteile und eine chemische Zerlegung der präsistenten Kernsubstanzen aus. Soweit wir mit färberischen Verfahren und auf cytologischer Beobachtung fußenden Arbeitsmethoden in den Ablauf des Vorganges Einblick nehmen können, handelt es sich um zwei parallel miteinander verlaufende Prozesse. Der eine ist ein kernmorphologischer, der zweite ein kerntinktorieller Vorgang. Das Virus löst zunächst eine Überflutung des Gewebes mit Lymphe aus, der wir nicht nur in Schnitten der menschlichen Haut, sondern auch im Tierversuch schon wenige Stunden nach der Impfung begegnen. Infolge des Kernhydrops sowie auch infolge des allmählich wachsenden „Kerneinschlusses" kommt es zur Störung des Verhältnisses des Innendruckes (im Kernraum), zum Außendruck (die unter normalen Verhältnissen gleich sind) und der daraus sich ergebende Folgezustand ist eine Deformierung der Kernmembran.

Durch den Einfluß des sich rasch vermehrenden Kernvirus werden Reaktionsprodukte in Gestalt einer Hypertrophie vorzugsweise oxyphiler Kernsubstanzen ausgelöst, die, an Masse immer zunehmend und das Virus mantelartig umgebend, schließlich das kompakte, scharf umschriebene „Zoster"- bzw. „Herpeskörperchen" darstellen. Das Chromatingerüst des Kernes ist dabei schon in früheren Stadien größtenteils zugrunde gegangen und daher nur noch in geringen Spuren, meist in den peripheren Anteilen des Kernraumes, nachzuweisen. Auch die Nucleolen verkümmern und werden gegen die Peripherie verschoben, wo sie meist der Kernmembran anhaften, ohne aber ausgestoßen zu werden. Schließlich wird bei der Zerlegung der zwei das Kernchromatin zusammensetzenden Substanzen basichromatische Kernsubstanz an die Kernmembran verschoben. In geringsten Graden führt dies zu einer Kernmembranhyperchromasie, in etwas stärkeren zu einer mäßigen Verdickung der Kernmembran. In excessiven Fällen findet man jedoch basichromatische Substanz in verschiedener Dicke und Anordnung mit der Kernmembran verschmolzen oder ihr angelagert. Erfolgt dies in regelmäßigen Abständen, so gewährt der optische Durchschnitt einer derartigen Kernmembran einen zierlichen Anblick, indem er in nahezu gleichen Entfernungen angeordnete knopf- oder knötchenförmige Anschwellungen aufweist.

Der hier durch das Eindringen des Zoster- oder Herpesvirus innerhalb des Kernes ausgelöste (und auch im Tierversuch reproduzierbare) Vorgang beruht demnach auf chemischen Alterationen präexistenter Kernsubstanzen und auf Hypertrophie solcher und führt, als konstruktiver Prozeß, zur Entstehung bestimmter kernmorphologischer Bilder. Mit

der Chromatolyse, die eine spezifische konstante Farbenreaktion der Kerne darstellt, darf der hier beschriebene pathologische Kernvorgang, schon wegen seiner morphologischen Endprodukte, nicht identifiziert werden.

Die Bedeutung des in dieser Arbeit betonten Zellkernparasitismus ist bisher in der Pathologie fast gar nicht gewürdigt worden. Sehen wir von den Angaben von Bosc sowie von Councilman, Magrath und Brinckerhoff über das Auftreten Guarnierischer Körper in den Kernen der erkrankten Epithelzellen bei Variola ab, so ist meines Wissens, was die menschliche Pathologie betrifft, bei Infektionskrankheiten noch von keiner Seite die Aufmerksamkeit auf die Ansiedelung des Virus im Zellkern besonders gelenkt worden. Die gewöhnlichen Spaltpilze sind in der Regel Lymph- und Blutgefäßbewohner; Protisten siedeln sich auch im Zellprotoplasma an (von den Malariaplasmodien ist es heute noch unentschieden, ob sie in oder auf den Erythrocyten leben), nur ausnahmsweise begegnet man ihnen im Kern (z. B. Coccidie des Maulwurfes im Kern der Darmepithelien). Chlamydozoen und Strongyloplasmen sind aber echte Zellparasiten, das heißt, sie vollführen den wichtigsten Teil ihres Lebenszyklus in der Zelle, jedoch meist im Protoplasma (Molluscum, Geflügelpocke). Für die Paravaccine habe ich neben dem Auftreten protoplasmatischer Einschlüsse der Zelle auch die Ausbildung solcher in den Kernen der Stachelzellen beschrieben. In der tierischen Pathologie ist die Lokalisation der Einschlußgebilde im Kern bei der Bornaschen Krankheit (Meningoencephalitis der Pferde) von Joest, beim Virus myxomatosum der Kaninchen von de Beaurepaire-Aragão und von Bolle und v. Prowazek bei der Gelbsucht (Polyederkrankheit) der Raupen beschrieben worden.

In der Pathologie der Hautkrankheiten des Menschen habe ich zuerst auf das Vorkommen nucleotroper Vira hingewiesen durch das Auffinden und die Beschreibung von Kerneinschlüssen bei den Krankheiten der Herpesgruppe (Herpeszoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis). Ich habe dabei im Sommer 1920 anläßlich eines in der Wiener dermatologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrages über die Ätiologie des Herpes zoster die Hypothese aufgestellt, daß noch bei einer weiteren Reihe infektiöser Dermatosen mit bisher unerforscht gebliebener Ätiologie möglicherweise der Kern den Träger des Virus abgeben dürfte. So wäre hier zunächst an das spitze Kondylom und an die Warzen zu denken.

Es ist aber kaum anzunehmen, daß mit den hier angeführten Krankheiten der Zellkernparasitismus in der Biologie der Infektionskrankheiten bereits völlig erschöpft ist. Weitere Untersuchungen könnten vielleicht in der tierischen Pathologie zu Kerneinschlußbefunden führen, z. B. bei



der Maul- und Klauenseuche[1]). Aber auch in der ätiologischen Erforschung mancher durch filtrierbare Infektionserreger bedingten Pflanzenkrankheiten dürften Zell- und vielleicht Kerneinschlüsse eine Rolle spielen. Es wird daher Aufgabe weiterer Forschungen sein müssen, diesen Abschnitt der Biologie durch Sammeln neuer Tatsachen auszubauen und zu vertiefen. Dem wissenschaftlich arbeitenden Dermatologen bietet sich hier Gelegenheit, einem nicht unwichtigen Abschnitt der Zellpathologie näher zu treten und die hier in aller Kürze gemachten Andeutungen sollten nur dazu dienen, den Weg zu zeigen und auf die bisher vorliegenden Forschungsquellen aufmerksam zu machen.

Schlußfolgerungen.

Wenn ich die Ergebnisse der Untersuchungen zusammenfasse, so ist es gelungen:

1. in drei von sieben Fällen mit Material von Herpes zoster eine Keratitis auf der Kaninchencornea zu erzeugen;

2. sowohl in menschlichen Hautefflorescenzen des Herpes zoster als auch in der Impfkeratitis des Kaninchens (in zwei Fällen) morphologisch und färberisch charakteristische „Kerneinschlüsse" aufzufinden, die ich als „Zosterkörperchen" bezeichnet habe;

3. den Herpes genitalis durch Impfung am Menschen zu übertragen, und zwar in einem der Fälle in zwei Generationen mit gelungener Weiterimpfung auf die Kaninchencornea. Herpes genitalis ist daher als Infektionskrankheit zu deuten;

4. sowohl beim Herpes genitalis des Menschen als auch in der mit Material von Genitalherpes erzeugten Impfkeratitis die als „β-Körperchen" bezeichneten Kerneinschlüsse in großer Zahl nachzuweisen;

5. bei Herpes febrilis des Menschen und der entsprechenden Impfkeratitis des Kaninchens intranucleäre Einschlüsse in großer Zahl festzustellen, die mit der Bezeichnung „α-Körperchen" belegt wurden.

Alle diese Einschlußkörper („Zoster"- und „Herpeskörperchen") sind von autochtonen Kernsubstanzen abzuleiten und entsprechen einem krankhaften, kernmorphologischen Vorgang als Ausdruck der spezifischen Zell- bzw. Kernreaktion auf das Virus des Herpes zoster bzw. des Herpes genitalis und des Herpes febrilis. Diese Gebilde glaube ich als „Zelleinschlüsse I. Ordnung" deuten zu dürfen, da bei entsprechender Färbung an einzelnen Gebilden der Aufbau des Einschlußkörpers aus zahllosen kleinsten „Elementarkörperchen" demonstriert werden kann.

6. Trotz der weitgehenden Ähnlichkeit, die „Zoster"- „α"- und „β-Körperchen" aufweisen, läßt sich die biologische Verschieden-

[1]) Eigene spärliche Untersuchungen über Maul- und Klauenseuche betreffen leider ein unzweckmäßig excidiertes Material und gestatten keine Schlußfolgerungen.



heit der drei Krankheiten der Herpesgruppe einwandfrei durch eine genaue Analyse des Cornealversuches feststellen:

A. Alle drei Herpesarten ließen sich in den bisherigen Versuchen auf die Kaninchencornea impfen, hingegen nur das Virus des fieberhaften Herpes auch auf die Hornhaut des Meerschweinchens;

B. Herpes genitalis und Herpes febrilis konnten bisher in fast 100% der Fälle auf die Kaninchenhornhaut geimpft werden, während Herpes zoster nur vereinzelte Male anging. Um die Haftung des Zostervirus zu erzielen, muß von möglichst jungen Stadien der Zostereffloreszenzen ausgegangen und eine größere Anzahl von Versuchstieren verwendet werden. Die Aviditäten der Erreger der drei Herpesarten zu den Hornhautepithelien des Kaninchens sind demnach ungleicher Art;

C. Die klinischen und histologischen Bilder der Hornhautveränderungen sind nach Impfung mit Herpesmaterial, je nach dem geimpften Virus, in den feineren Einzelheiten verschieden. Dementsprechend zeigen auch die zeitlichen Faktoren in der Ausbildung der Impfkeratitis Differenzen. Nach Impfung mit Herpes febrilis ist der Verlauf viel stürmischer als nach Impfung mit Herpes genitalis oder Herpes zoster. Wegen dieses ungleich raschen Ablaufes der Hornhautveränderungen muß die Untersuchung auf „Einschlüsse" bei Herpes febrilis innerhalb der ersten 24 Stunden, am besten nach 7 Stunden, erfolgen; bei Herpes genitalis ist das zeitliche Optimum für den Nachweis der „β-Körperchen" der 3. Tag, während für das Auffinden der „Zosterkörperchen" sich in den bisherigen Untersuchungen der 4. Tag am geeignetsten erwiesen hat;

D. Je nach dem Impfmaterial scheinen auch Unterschiede im gegenseitigen immunisatorischen Verhalten der Kaninchencornea zu bestehen. Diesen Teil der Untersuchungen konnte ich aus äußeren Gründen noch nicht abschließen; aus den bisherigen Versuchen geht jedoch hervor, daß Impfung der Cornea mit dem Virus des fieberhaften Herpes keine Immunität gegenüber einer Impfung mit Material von Genitalherpes erzeugt.

7. Die „ballonierende Degeneration" (Unna) läßt sich experimentell in der Kaninchencornea durch Verimpfung von Herpesmaterial erzeugen; diese bemerkenswerte Zellveränderung wurde genetisch auf die Einwirkung des nucleotropen Herpesvirus auf die amitotische Kernteilung zurückgeführt.

8. Die Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis und Herpes febrilis) wurden als „Einschlußkrankheiten" (Chlamydozoonosen) gedeutet und die Existenz „dermotroper" oder richtiger gesagt „neurodermotroper" Infektionserreger angenommen[1]).

[1]) Knapp vor Abschluß der Arbeit sind die Mitteilungen von Blanc und Caminopetros und von Luger und Lauda über die gelungene Filtration des Virus des Herpes febrilis erschienen, die als Stütze für die hier gemachten Auseinandersetzungen gelten können.



9. Die theoretische Bedeutung des „Zellkernparasitismus“ in der ätiologischen Erforschung infektiöser Dermatosen wurde als Arbeitshypothese für weitere Untersuchungen aufgestellt. Wie schon in einer Reihe früherer Arbeiten hervorgehoben wurde, haben wir allen Grund anzunehmen, daß der zellbiologische Vorgang, der in der Ausbildung der „Zoster“- und Herpeskörperchen“ Ausdruck findet, keinesfalls vereinzelt vorkommt, vielmehr dürfte hier ein weitverbreitetes cytobiologisches Gesetz vorliegen, dem ich durch Aufstellung der Karyooikongruppe der Chlamydozoa und Strongyloplasmen Rechnung getragen habe.

Die hier mitgeteilten Untersuchungen stellen die ersten Versuche einer mit Hilfe genauer Arbeitsmethoden vorgenommenen ätiologischen Klärung des Herpes zoster und des Herpes genitalis dar; die Frage des fieberhaften Herpes, die im letzten Jahr mehrfach von anderer Seite eingehend studiert worden ist, hat hier meist nur in vergleichender Hinsicht mit den anderen zwei den Dermatologen besonders interessierenden Krankheiten der Herpesgruppe Bearbeitung gefunden. Weitere Untersuchungen werden sich mit diesem Kapitel der Pathologie der Haut zu beschäftigen haben, das, gerade wegen seiner Beziehungen zu anderen Gewebssystemen des Organismus, in vielfacher Hinsicht Beachtung beansprucht. Handelt es sich doch bei den Krankheiten der Herpesgruppe (vielleicht mit Ausnahme des Herpes genitalis) nicht um primäre Dermatosen, sondern um Allgemeininfektionen des Organismus mit allerdings ganz bevorzugter Beteiligung der Haut im Sinne der von mir vor vielen Jahren aufgestellten Theorie des Dermotropismus. Welche Rolle hier dem Nervensystem, als Lokalisationsstätte des Virus oder auch als „Leitschiene“ für seine Verankerung in der Haut zukommt, wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Literatur.

Baum, Über die Übertragbarkeit des Herpes simplex auf die Kaninchenhornhaut. Dermatol. Wochenschr. **70**. 1920. — de Beaurepaire-Aragão, Sobre o microbio do Myxoma dos coelfos. Brazil med. 1912, Nr. 47. — Blanc und Caminopetros, C. R., Acad. Sc. 1921 und C. R. Soc. Biol. **84**, 629. — Borrel, Ann. de l'inst. Pasteur 1905. — Bosc, Les épithéliomes parasitaires et les maladies Bryoytiques. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **34**. — Bureau, zit. nach du Castel. — du Castel, Pratique dermatologique. Paris 1901. — Councilman, W. T., Int. dermat. Kongreß. New York 1907. — Doerr und Vöchting, Revue gén. d'ophthalm. 1920. — Douard de Bordeaux, zit. nach du Castel. — Grüter, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **65**, 398. 1920. — Heidenhain, M., Plasma und Zelle, in Bardeebens Anatomie des Menschen 1907. — Hoffmann und Friboes, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **113**. 1912. — Joest, Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **10**. 1911. — Kooy, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **66**, 75. 1921. — Kopytowski, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.

Orig., **68**; 1903 und **54**; 1900. — Kraupa, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1236. — Lipschütz, B., 1. Zusammenfassende Artikel im Handb. von Kolle-Wassermann und im Handb. v. Prowazek. 2. Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen. Wien. klin. Wochenschr. 1919 u. 1920; Wien. med. Wochenschr. 1920 u. 1921; Dermatol. Wochenschr. 1921 (sieben Mitteilungen). — Löwenstein, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **64**, 15. 1920 und **65**, 399; 1920. — Luger und Lauda, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 12, S. 132 und Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 251 u. 259. — Paschen, Handb. von Kraus-Levaditi 1910. — Paul, Brauers Beiträge zur Klinik d. Infekt. usw. Bd. VII. — Pfeiffer, L., Monatsbl. f. prakt. Derm. Bd. VI, 1887 und Handb. Penzold und Stintzing. 3. Aufl. 1902. Bd. I. — v. Prowazek, Handb. d. path. Protozoen. Barth, Leipzig 1911. — Rist, zit. nach du Castel. — da Rocha-Lima, H., Chlamydozoen. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1913, S. 198. — Salmann, Ophthalm. Ges. Wien. 1921. — Schottmüller, Brauers Beiträge zur Klinik d. Infekt. usw. 1912. — Stocker, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1920. — Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. — Volpino, Rif. med. 1908 und Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **49**. 1909. — Bezüglich der älteren dermatologischen Literatur siehe die Lehrbücher von Kaposi, Finger, das Handbuch von Mraček, die Pratique dermatologique usw.

Autorenverzeichnis.






Google









Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

















